

Hjerneslag hos terminfødte i neonatalperioden - risikofaktorer.

En litteraturoversikt og gjennomgang av et
journalmateriale

Prosjektoppgave utført av

medisinstudentene Olav Nordbø og Anders Danielsen Lie

Veileder

Betty Kalikstad, barnelege, universitetslektor, Barneklubben,
Rikshospitalet

Medarbeidere

Branka Yli

Gynekolog/obstetriker, universitetslektor, Kvinneklubben, Rikshospitalet

Arild Rønnestad

Overlege, Nyfødtseksjonen, Barneklubben, Rikshospitalet

Statistisk konsulent

Ingvild Dalen

Doktorgradsstipendiat, Avdeling for biostatistikk, Institutt for medisinske basale
Medisinsk fakultet, Universitetet i Oslo

**Først av alt vil vi takke for all hjelp fra vår veileder Betty Kalikstad.
Takk også til alle velvillige sjeler ved Barneklubben og
Kvinneklubben på Rikshospitalet.**

Innhold

Side 3	Innledning
Side 4	Del 1
Side 4	- Iskemisk infarkt
Side 12	- Intrakranielle blødninger
Side 18	Del 2
Side 18	- Bakgrunn
Side 18	- Metode
Side 21	- Resultater
Side 45	- Diskusjon
Side 48	Referanser

Innledning

Cerebrovaskulære sykdommer hos terminfødte barn er sjeldne tilstander. Likevel utgjør de ofte en diagnostisk og behandlingsmessig utfordring fordi presentasjonsform og symptomatologi kan være ukarakteristisk (1;2) og likne på langt vanligere tilstander, f.eks neonatal sepsis. Men det at de forekommer så sjelden, gjør også at det er vanskelig for selv høyspesialisert helsepersonell å få tilstrekkelig erfaring med tilstandene. Dette gjør det viktig og verdifullt å gjennomgå selv små pasientmaterialer selv om dette ikke nødvendigvis gir statistisk signifikant informasjon. Ofte er sykdomsforløpene kompliserte og det kan være mye å lære av dem som rene kasuistikker, samtidig som det kan være mulig å spore tendenser som leder til videre forskning. I ytterste konsekvens kan dette lede til endringer i behandlingsstrategi.

Denne oppgaven er todelt; i Del I vil vi først presentere en litteraturoversikt over temaet cerebrovaskulære sykdommer i nyfødtp perioden hos terminfødte barn, med spesiell vekt på hva som per i dag er kjent om etiologi og risikofaktorer. Iskemisk infarkt og intrakranielle blødninger har ganske ulike årsaker og risikofaktorer; grunnen til at vi har valgt å behandle utfallsgruppene samlet er at den kliniske presentasjonsform ofte kan være uspesifikk og felles for dem, selv om dette langt fra alltid er tilfelle. I tråd med dette opererer vi med en vid definisjon av hjerneinfarkt som nærmer seg den man bruker hos voksne, dvs en sammenslåing av infarkt, hjerneblødning og akutt leptomeningeal blødning.

I Del II vil vi gjennomgå et pasientmateriale på 40 terminfødte med enten påvist hjerneinfarkt eller intrakraniell blødning innlagt ved Barneklubben, Rikshospitalet i perioden 1993-2003. Dette materialet vil bli subgruppeanalysert med spesiell fokus på de risikofaktorer som er etablert i litteraturen. Vi vil også gi en generell oversikt over symptomatologi, klinikk, diagnostikk, forløp og behandling for å prøve å gi et innblikk i en gruppe sykdommer som de færreste vil få befatning med i praksis.

Del I: Iskemisk hjerneinfarkt og intrakranielle blødninger hos terminfødte i neonatalperioden - litteraturoversikt

Iskemisk infarkt

Generelt

Hjerneslag i nyfødtpperioden er en sjelden, men høyst sannsynlig underdiagnostisert tilstand (3). Den kliniske debut skiller seg som regel svært fra den man vanligvis ser hos voksne individer, og er i de fleste tilfeller mer uspesifikk og diffus. Tegn som irritabilitet ved stell, alvorlig hypotoni (1;2) og fremfor alt fokale eller generaliserte kramper (4) dominerer det kliniske bildet når iskemi eller blødning rammer den umodne hjernen. Mens hjerneslag hos voksne gjerne debuterer med nevrologiske *utfall* er det således en overvekt av nevrologiske *irritabilitetssymptomer* hos de nyfødte. Akkurat som hos voksne har tromboembolisk hjerneinfarkt og hjerneblødning hos nyfødte vesensforskjellig etiologi, selv om det hos voksne er vanlig å kalle infarkt og blødning (deriblant subaraknoidalblødning) for *hjerneslag* som samlebegrep. I begge tilfeller er årsaksforholdene i de fleste tilfeller multifaktorielle og uklare, og tidligere utenlandske studier har vist at i en tredjedel av tilfellene er det ikke mulig å finne en tentativ årsak.(5)

Det er velkjent at både mor og barn løper en høyere risiko for hjerneslag i dagene omkring fødselen, sannsynligvis mest pga aktivering av koagulasjonsmekanismer. Arterielt iskemisk hjerneslag rundt fødselen forekommer hos ca 1 av 4000 terminfødte (6) Symptomatologien kan være både nevrologisk og mer systemisk-generell, men neonatale kramper er den hyppigste initiale presentasjonsform. I andre tilfeller diagnostiseres slaget først retrospektivt, f.eks pga nyoppdaget hemiparese eller kramper i løpet av de første levemånedene. Risikofaktorer for perinatalt slag er både arvelige/erhvervede trombofilier og miljømessige faktorer. En betydelig andel av tilfellene av medfødt hemiplegisk cerebral parese skyldes cerebralt infarkt i nyfødtpperioden, likeledes også en del av de spastiske kvadriplegiske formene for CP, samt en del anfallssykdommer. Per idag foreligger svært få evidensbaserte behandlingsstrategier for forebygging og behandling av perinatalt/neonatalt iskemisk hjerneinfarkt.

Mens hjerneslag er den tredje vanligste dødsårsak hos voksne, er det først og fremst er en viktig årsak til kronisk sykdom hos barn, hovedsakelig ulike former for cerebral parese. Mange slag hos barn forekommer i perinatal- og neonatalperioden, her definert som henholdsvis 28.gestasjonsuke - 7 dager postnalt og 28.gestasjonsuke - 28 dager postnalt. I det følgende kommer disse begrepene til å brukes noe om hverandre, litt avhengig av hvilke studier det refereres til.

På den annen side øker også mors risiko for hjerneslag rundt fødselen meget betydelig (7;8) og er f.eks 34 ganger vanligere to dager før til én dag etter fødselen sammenliknet med tidligere i svangerskapet eller ikke-gravid tilstand(7;9). Denne økte sårbarhet for iskemisk hjerneslag hos både mor og barn, samt den økte risiko for ekstracerebrale tromboser (9;10), forklares vanligvis ved at det rundt fødselstidspunktet aktiveres koagulasjonssystemer. Sannsynligvis har dette vært evolusjonsmessig gunstig for å redusere blødningsfaren ved fødsler i en verden uten moderne hemostateteknikker.

Diagnostiske vanskeligheter og insidensberegning

Moderne bildeteknikker har revolusjonert diagnostikken på nevrologifeltet, og blant annet medført en økt bevissthet omkring hjerneslag som en mulig differensialdiagnose hos nyfødte med nevrologiske symptomer. Rester etter fokale cerebrale infarkter er da også et relativt vanlig funn i nevroradiologiske studier av eldre barn med cerebral parese. De første studier/ rapporter/ case-series bygde diagnosen på patologisk-anatomiske obduksjonsfunn (11), mens radiologiske kriterier for funn på MR/CT regnes som diagnostisk gullstandard og referanse i moderne studier.

I dag er ultralyd caput som regel førstevalg av de radiologiske modaliteter ved utredning av nyoppståtte nevrologiske symptomer hos nyfødte. Metoden er imidlertid ikke særlig sensitiv for påvisning av hjerneinfarkt (12). Utvidet bildediagnostikk vil heller ikke alltid gi diagnosen de første dagene etter infarkt (13;14), og man regner med at det i en del tilfeller ikke stilles riktig diagnose før utskrivelse. Eventuelle kontroller vil da i mange tilfeller avdekke lesjonen, men det er grunn til å anta at den virkelige insidensen av nevnte årsaker er høyere enn det som fanges opp av dagens diagnostiske metoder. Denne antakelsen bygger blant annet på at en ikke ubetydelig andel av de cerebrale infarktene som initialt er asymptomatiske, heller ikke senere manifesterer seg i nevrologiske symptomer eller utfall (3;15). Det er også holdepunkter for at subtile symptomer initialt vil kunne blekne hen etter hvert som et svært umodent og plastisk sentralnervesystem utvikler seg (16).

Som tidligere nevnt forekommer symptomatisk perinatalt iskemisk hjerneslag blant 1 av 4000 levendefødte (2;15;17). Til sammenlikning er den årlige insidensen 1/30 000 blant barn som er eldre enn 1 måned (15). Det illustrerer ytterligere at neonatalperioden representerer en høyrisikoperiode for dette sjeldne utfallet.

Det foreligger lite data i internasjonal litteratur på hvor mange asymptomatiske iskemiske hjerneslag i nyfødtperioden som diagnostiseres på et senere tidspunkt. Såfremt uoppdagede infarkter ikke leder til funksjonsproblemer senere i livet, er det usannsynlig at disse tilfellene i det hele tatt oppdages. Det er foreløpig ingen data som indikerer rase- eller kjønnsmessige forskjeller når det gjelder slag i nyfødtperioden, selv om det har vært antydning visse forskjeller på dette punkt blant barn eldre enn 1 måned.

Symptomatologi/klinikk i neonatalperioden

Det hyppigste enkeltsymptom/kliniske funn som leder til utredning mtp hjerneslag i nyfødtperioden, er fokale eller generaliserte kramper, men i flere obduksjonsstudier av barn som med sikkerhet har hatt cerebralt infarkt, har bare 25-40% hatt klinisk observerte kramper (4;11). Kramper hos disse pasientene er ofte fokale og uten ledsagende tegn på neonatal encefalopati som f.eks abnorm tonus, dårlig suge-/svelgeegenskaper og/eller nedsatt bevissthetsnivå (18). Barnet kan dermed være klinisk upåfallende mellom krampeanfallet. Generaliserte/systemiske tegn er som regel uspesifikke og kan være subtile - hvis de i det hele tatt er tilstede. Eksempler på slike symptomer er hypotoni, utmattethet og apné (1;2).

Enkelte nyfødte med perinatalt hjerneslag er langt mer alvorlig syke. Det er uklart om sykdomsbildet gjennomgående er mer alvorlig tidlig i forløpet, eller om alvorlighetsgraden først og fremst er korrelert med utbredelsen av trombosen/infarkt. Tidlige indikatorer på fødselsasfyksi og hypoksisk-iskemisk encefalopati (HIE) forekommer hyppig blant barn med perinatalt hjerneslag som senere har utviklet moderat eller alvorlig cerebral parese (19). Når hjerneslag etableres som differensialdiagnose er dette nesten utelukkende på bakgrunn av radiologisk påvist fokalt infarkt, og langt sjeldnere på basis av fokal klinikk. Her er det viktige forskjeller mellom nyfødte og voksne hva angår symptomatologi i CNS. Det er viktig å kunne skille mellom fokale iskemiske lesjoner og annen cerebral patologi pga de implikasjoner dette har for å forstå patogenese og følgelig bestemme strategier for videre utredning/behandling.

Det er ikke klarlagt om nyfødte med kombinert fokalt infarkt og tegn til asfyksi/neonatal encefalopati har dårligere langtidsprognose, men dette er høyst sannsynlig. I tidligere studier har det vært vanlig å ekskludere barn med lav apgarscore etter 5 min eller veldig lav pH, ut fra en antakelse om at en samtidig fødselsasfyksi/HIE vil være en konfunder når man senere vurderer grad og frekvens av komplikasjoner etter fokale hjerneinfarkt (2). Ikke desto mindre er det grunn til å tro at disse begivenhetene ofte oppstår sammen, og at de i en del tilfeller kan ha mye til felles når det gjelder etiologi og risikofaktorer.

Symptomatologi/klinikk når diagnosen stilles retrospektivt

Hos enkelte barn som har vært ansett nevrologisk friske i nyfødtp perioden, kan diagnosen likevel stilles retrospektivt hvis det avdekkes asymmetrier i barnets bevegelsesmønster, dersom barnet henger etter i psykomotorisk utvikling, eller får postneonatale kramper (20). Til og med alvorlig medfødt hemiparese avdekkes sjelden i nyfødtp perioden (15). Et spesialisert motorisk testbatteri for kan fange opp enkelte affiserte barn tidlig (21), men en begynnende hemiparese oppdages sjelden før barnet kommer i en alder der primitive reflekser forventes å være erstattet av voluntære bevegelser.

Et kuriøst eksempel som taler for en reelt høyere insidens, er at et klinisk friskt nyfødt barn som i en studie skulle være kontroll, faktisk viste seg å ha hatt et infarkt på MR! (3)

Det er viktig å være klar over at neonatalt cerebralt infarkt slett ikke alltid er beheftet med en ugunstig prognose. Men når diagnosen stilles retrospektivt, er det som regel på bakgrunn av abnorme klinisk-nevrologiske (psykomotoriske) symptomer og funn som viser seg å være relativt persistente (15). Hvorvidt neonatalt hjerneslag diagnostisert respektivt akutt og retrospektivt egentlig representerer to tilstander som skiller seg mht når de oppstår, årsaker og risikofaktorer samt patologisk-anatomisk mønster, er per idag usikkert.

Patofysiologi

I tillegg til generelle protrombotiske risikofaktorer, er det en del spesielle forhold som er unike for dette utviklingsstadiet. Som nevnt ovenfor er svangerskapet i seg selv en trombogen tilstand med aktivering av koagulasjonskaskader hos både mor og foster nær fødselen (22). Infeksjoner som rammer placenta kan også interagere med koagulasjonsmekanismene. I tillegg har det nyfødte barnet en høy blodviskositet representert ved høye hemoglobin- og hematokritverdier.

Videre foreligger det flere mulige trombogene foci: intra- eller ekstrakranielle kar hos fosteret, hjertet (eksempelvis ved strukturell hjertefeil med påfølgende turbulensdannelse), eller placenta. Svært ofte kan det tromboemboliske fokus ikke identifiseres (15), men man antar at placenta er kilden i mange av disse tilfellene.

I langt de fleste tilfellene er det forsyningsområdet til arteria cerebri media (ACM) som rammes. Det er også en overvekt av venstresidige lesjoner, hvilket muligens kan sees i sammenheng med flere mulige trombogene foci på venstre side inklusive en åpenstående ductus arteriosus (16). Hos terminfødte er det en tendens til hovedstammeokklusjoner av ACM, mens det hos premature oftest ses multifokale lesjoner med opphav i kortikale eller lentikulostriale okklusjoner(23).

Risikofaktorer

Det følgende baserer seg i hovedsak på små kasusrapporter og kasus-kontrollstudier. Epidemiologiske undersøkelser har påvist assosiasjoner mellom neonatalt cerebralt infarkt og maternelle/placentale sykdommer, fødselsasfyksi, blodsykdommer (primært koagulasjonsdefekter), hjertefeil, infeksjoner, traumer og medikamenter. I mange tilfeller antas en multifaktoriell årsak, og da påvises gjerne flere risikofaktorer.

Maternell sykdom

Selv om enkelte fysiologiske endringer i svangerskapet, herunder økning i blodvolum, reduserer den prokoagulante tendensen, er nettoeffekten av svangerskapet protrombotisk. Under graviditeten er det lave fraksjoner av protein S og aktivert protein C, og på den annen side økt trombindannelse samt økte konsentrasjoner av protein C, von Willebrand-faktor, koagulasjonsfaktorene V/VIII samt fibrinogen(15). Økt maternell alder, infeksjoner, overvekt, arvet for tromboembolisk sykdom, kirurgi (inkl operativ forløsning), dehydrering og sjokk uansett årsak samt langvarig sengeleie er

tilleggsrisikofaktorer for maternell tromboembolisme(15). Sengeleie/immobilisering er vanlig i svangerskapet, men verken dette eller andre miljøfaktorer som f.eks overvekt, forløsningsmetode, røyking i svangerskapet, migrene/migrenebehandling, har vært grundig undersøkt som mulig risikofaktorer for *neonatal* tromboembolisme.

Kvinner med medfødte eller ervervede trombofilier er predisponerte for svangerskapskomplikasjoner som sen spontanabort (2.trimester), abruptio placentae, alvorlig intrauterin vekstretardasjon med start i 2.trimester samt tidlig alvorlig preeklampsi(15). Slike abnorme koagulasjonsforhold predisponerer for trombose på maternell side av placenta, der spiralarteriene sørger for perfusjon av føtale villi i et lavtrykkssystem. Her foreligger en mulighet for at en eventuell embolikilde på maternell side kan skape blodpropper som går via ductus venosus til fosterhertet og derfra videre til hjernen via den åpenstående foramen ovale.

Ervervede koagulasjonsdefekter, som antfosfolipid-antistoffer, kan også predisponere for perinatalt/neonatalt hjerneslag. Fosfolipider er involvert i aktiveringen av protein C og koagulasjonssystemet. Lupus antikoagulant, antikardiolipin og β 2-glykoprotein-1-antistoffer er rettet mot antikoagulante proteiner, og har således effekt på normal koagulasjon. Høye konsentrasjoner av antifosfolipid-antistoffer er sterkt assosiert med økt risiko for både arteriell og venøs trombose, habituell abort, intrauterin fosterdød og placentatrombose(15). Siden 1992 er det rapportert om flere tilfeller av perinatalt hjerneinfarkt der man samtidig har funnet høye konsentrasjoner av antifosfolipid-antistoffer hos enten mor eller barn (24;25). Antifosfolipid-antistoffer kan affisere fosteret på ulike måter:

- 1) via transplacental transport av antistoffer
- 2) ved at antistoffene induserer tromboser eller andre endringer i placenta som blokkerer transport av livsviktige næringsstoffer
- 3) ved direkte påvirkning av fosteret

Som kuriositet kan nevnes at kokainbruk i svangerskapet medfører vasokonstriksjon som kan resultere i både placentalsøsning og perinatalt hjerneinfarkt. I en studie av barn født av mødre som aktivt misbrukte kokain under svangerskapet fant man at 17% hadde tegn til kortikale hjerneinfarkter(26;27).

Sykdommer i placenta

Placenta er et høyvaskularisert organ med egne hemostasemekanismer. I tillegg er blodstrømmen lav i deler av organet. Ved flere patologiske tilstander kan placenta bli en embolikilde til fosterets hjerne (28). Både maternelle og føtale faktorer som affiserer placentafunksjonen kan lede til svangerskapskomplikasjoner og cerebrovaskulær sykdom hos fosteret. Problemet er at placenta ikke alltid undersøkes grundig nok mtp dette, hvilket jo i en viss forstand er forståelig dersom barnet er klinisk upåfallende helt initialt.

Kombinasjonen langsom flow og chorioamnionitt kan bidra sterkt til å øke risikoen for tromboser i placenta, og er assosiert med en betydelig økt risiko for svangerskapskomplikasjoner(15). Det er veldokumentert at kvinner med økt tendens til trombofili hyppigere har abnorme hemodynamiske forhold i placenta under graviditeten, og dette kan være en plausibel forklaring på at CTG ikke sjelden vurderes som patologisk hos disse(15).

Det er observert en assosiasjon mellom abnormaliteter i placenta og føtalt/neonatalt hjerneslag i studier av dødfødte og barn med cerebral parese (15;29). I rettsmedisinske materialer har man hyppig funnet trombotiske lesjoner i placenta hos terminfødte med CP. Kombinasjonen av akutte og kroniske lesjoner i placenta syntes å være sterkest relatert til det nevrologiske utkomme(29).

Fødselsasfyksi

Sammenhengen mellom fødselsasfyksi/HIE og fokalt iskemisk infarkt er kontroversiell og uavklart. Symptomer og klinikk som tolkes som tegn til fødselsasfyksi kan enten være en årsak til eller en følge av et perinatalt hjerneslag. I tidlige rapporter om nyfødte med perinatalt hjerneslag var det i de fleste tilfeller fødselsasfyksi i anamnesen(15;30), men dette er faktisk ikke bekreftet i nyere studier. I en studie av terminfødte med cerebralt infarkt var det ingen signifikant forskjell sammenliknet med kontrollgruppen når det gjaldt svangerskapskomplikasjoner, CTG-registrering, forløsningsmetode, pH i navleveneblod eller apgarscore etter 5 min(30). Dette taler for to uavhengige tilstander, men behovet for ytterligere forskning på dette feltet synes åpenbart.

Blod og metabolske sykdommer

Assosiasjonen mellom blodsykdommer/metabolske sykdommer og perinatalt hjerneslag er basert på små kassusserier. Polycytemi, protein C-mangel, protrombin 20210A-mutasjon og faktor V Leiden-mutasjon (fVL) (31;32) er eksempler på veletablerte risikofaktorer. Flere faktorer samtidig øker risikoen betydelig for trombose (33). Andre faktorer involvert i koagulasjonskaskaden, fibrinolyse, endotelaktivering og andre potensielt relevante prosesser, er foreløpig lite undersøkt mtp dette.

Polycytemi fører til hyperviskositet og er tidligere satt i sammenheng med neonatalt hjerneslag (34). fVL-mutasjonen er en dominant arvelig koagulasjonsdefekt som utgjør 90% av alle tilfeller av aktivert protein C-resistens. Det er den vanligste arvelige årsaken til trombose hos den hvite kaukasiske populasjonen. Det er tidligere kjent at fVL-mutasjon predisponerer for både arteriell og venøs trombose hos nyfødte og eldre barn (35). Isolert fVL-mutasjon har liten klinisk betydning, men i kombinasjon med andre genetiske eller miljømessige faktorer kan risikoen øke betydelig(35).

Høye konsentrasjoner av lipoprotein (a) er assosiert med hjerneslag både i nyfødtp perioden og senere (36). En studie gjort på eldre barn antydte en assosiasjon mellom MTHFR-mutasjon (medroksytetrahydrofolatreduktase) og slag (37), mens andre studier på nyfødte og barn ikke har kunne påvise en slik sammenheng, eller de har manglet statistisk tyngde.(15)

Trombofilier kan predisponere for residiverende anfallssykdommer via hjerneslag. Lennox-Gastauts syndrom har vært sett hos tre barn med porenkefali, hos to med fVL-mutasjon og hos ett barn med protein C-mangel (35). Infantile spasmer er beskrevet hos et barn som var heterozygot for både fVL-mutasjon og MTHFR-mutasjon (38). Det er rapporter om en mulig assosiasjon mellom antikardiolipin-antistoffer og benigne infantile kramper (15), og mellom antikardiolipin-antistoffer og malign epilepsi hos eldre pasienter.

Det har til nå ikke vært gjort en systematisk kartlegging av forekomsten av anfallstilstander i en representativ gruppe barn med perinatalt hjerneslag eller av forekomst av trombofilier blant epilepsipasienter. Det kreves videre forskning for å undersøke om koagulasjonsdefekter - og konsekvenser av disse - kan være ansvarlige for en del av de litt obskure tilfellene av maligne epilepsisyndromer som ofte ses hos barn.

Hjertesykdommer

Intrakardielle tromber kan embolisere til hjernen. Flere hjertesykdommer samt diagnostiske og behandlingsmessige prosedyrer, herunder kateterisering, er satt i sammenheng med hjerneslag hos nyfødte og barn. (39). Hjerneslag hos barn med kongenitte hjerteanomalier skyldes sannsynligvis en blanding av den underliggende strukturelle abnormalitet, de diagnostiske og kirurgiske prosedyrer som vanligvis benyttes hos denne pasientgruppen, og endelig genetiske eller akvirerte protrombotiske risikofaktorer. Stumme infarkt kan også forekomme her; radiologiske studier har

påvist asymptomatiske CNS-lesjoner hos barn som har gjennomgått hjertekirurgi for medfødte hjertefeil (1).

Infeksjonssykdommer

Perinatalt hjerneslag er rapportert som komplikasjon til meningitt, DIC og sepsis (40). Infeksjon medfører en tilstand av hyperkoagulabilitet i kroppen. Ved alvorlige infeksjoner ses blant annet en rask destruksjon av de fysiologiske koagulasjonsinhibitorerne protein C og antitrombin III. Infeksjon medfører også endotelskader og utslipp av proinflammatoriske cytokiner som blant annet leder til nedregulering av trombomodulin og oppregulering av tissue factor (TF).

Traumer, kirurgi og kateteriseringsprosedyrer

Intravaskulære katetre og traumer medfører økt risiko for arterielle og venøse tromboser, inklusive neonatalt hjerneslag (41). Arvelige risikofaktorer kan ytterligere øke risikoen for å få tromboser der hovedårsaken antas å skyldes ytre trombogene påvirkninger av denne typen (42). Det er ikke tilstrekkelig kartlagt hvorvidt instrumentelle forløsningsmetoder som tang- og vakuumeekstraksjon er relatert til økt risiko for infarkt, mens det jo er veletablert at de øker blødningsfaren. Like fullt kan de gi opphav til traumer som teoretisk kunne tenkes å øke koagulabiliteten, men på dette punkt kreves mer forskning.

En relativt stor andel av nyfødte med hjerneslag er operativt forløst, dvs ved keisersnitt. Indikasjonene for sectio kan ofte være et patologisk CTG, f.eks i tilfeller med antifosfolipid-antistoffer eller koagulasjonsdefekter, der det patofysiologiske grunnlaget antas å være sviktende placentafunksjon pga vaskulære skader. (33) Kirurgi er en generell risikofaktor for tromboseutvikling, og sectio er assosiert med en 3-4 ganger økt risiko for hjerneslag hos mor(15). Hvorvidt sectio også innebærer en økt risiko for hjerneslag hos fosteret, er ikke kjent.

Interaksjoner og synergieffekter mellom risikofaktorene

Betennelsesprosesser i placenta er ikke sjeldne, og kan lede til hyperkoagulabilitet. Multiple risikofaktorer kan interagere med hverandre og via synergimekanismer øke risikoen. Slike synergieffekter kan gå på tvers av arv og miljø, og det vil også være interaksjoner mellom separate risikofaktorer hos foster og mor. Det er først og fremst samvirket mellom et vidt spekter av mulige risikofaktorer som representerer den virkelige utfordringen for klinikerer, ikke identifisering av f.eks en enkeltstående protrombotisk mutasjon. Det diagnostiske arbeidet - utover å påvise selve infarkt - ligger i å vurdere betydningen av et slikt funn opp mot summen av øvrige tenkelige risikofaktorer.

Diagnostiske vurderinger: anamnese og supplerende undersøkelser

Utredningen av disse pasientene inkluderer en detaljert anamnese med opplysninger om mors evt sykdommer, sykdommer i svangerskapet (f.eks preeklampsi, tidligere spontanaborter, placentaløsning, blødninger), fødselsforløp, placentapatologi, evt arvelighet på nevrologiske lidelser, tidlig hjerte-/karsykdom (f.eks tidlig hjerteinfarkt eller hjerneslag, DVT), og endelig hematologiske sykdommer (15).

De radiologiske modaliteter som rutinemessig brukes i disse tilfellene, er MR, CT og ultralyd. Konvensjonell T1-vektet og T2-vektet MR (med diffusjonsvekting) er gullstandarden her fordi metoden er særlig sensitiv når det gjelder påvisning av ferske infarktforandringer når andre metoder ikke viser noe (14). MR angiografi er også nyttig for påvisning av okklusjoner og hypoplastiske blodkar (14;43). Dersom MR av ulike årsaker ikke er tilgjengelig, er andrevalg CT eller ultralyd, men pasienter som verken har fått gjort MR eller CT, kan ikke ansees tilstrekkelig

utredet mtp denne diagnosen. Radiologiske kriterier for å stille diagnosen har vært tegn til fokal hypodensitet på CT, fokal hypodensitet med intraparenchymal blødning, hyperdensitet i gråsubstansområder assosiert med oppklaringer i hvitsubstansområder og kortikal eller sentral atrofi eller porenkefale lesjoner, samt tegn til akutt eller gammelt infarkt (1).

EEG er først og fremst nyttig for å vurdere prognosen og bør ideelt sett gjøres innen 24 timer postnatalt (forutsatt symptomdebut innen første levedøgn), ettersom en del av disse pasientene som nevnt vil ha kramper i tidlig fase, hyppigst mellom 12 og 72 timer postnatalt (30).

Nytteverdien av cerebrale blodstrømsmålinger ved neonatalt hjerneslag er usikker. Selv om enkelte små kassusserier har påvist asymmetriske flowhastigheter hos nyfødte med infarkter i ACM's forsyningsområde, trengs mer forskning for å bekrefte dette og for evt å kunne utnytte dette terapeutisk og prognostisk (15). Konvensjonell cerebral angiografi er anbefalt på spesielle indikasjoner hos barn med hjerneslag, men det kreves mer dokumentasjon for bruk nyfødte (15).

Som oppsummering kan vi si at risikofaktorene for utvikling av perinatalt/neonatalt hjerneslag er mange - genetiske og akvirerte - og at en enkeltstående risikofaktor sannsynligvis ikke er tilstrekkelig. Videre er det holdepunkter for en utbredt grad av synergi mellom de ulike faktorene. Flere store studier på risikofaktorer er nødvendig, og de bør inkludere et vidt spekter av variabler som dekker det ovennevnte, men som også tar høyde for at flere viktige faktorer ikke er kjent. Grundig og bred utredning kan også gi verdifull informasjon som sier noe om risikoen for residiv.(44).

Behandling

Få studier og ingen randomiserte forsøk har tatt for seg behandlingen av perinatalt hjerneslag i akuttfasen. Det er heller ikke gjort studier mtp primær eller sekundær profylakse. Ut fra hva man vet på bakgrunn av studier gjort på voksne (og på dyr), bør behandlbare tilstander/fenomener som infeksjon, feber og kramper behandles aggressivt. Residivraten er lav i løpet av det første året, og det er usikkert hvorvidt medikamentell langtidsbehandling har effekt. Det er således lite evidensbaserte retningslinjer for behandlingen av barna, og det vil også være interessant å vite om f.eks profylaktisk behandling av gravide med antatt økt tromboserisiko vil redusere antall hjerneslag hos de nyfødte.

Påvisning av hjerneslag hos et nyfødt barn - samt de patofysiologiske mekanismene i hvert enkelt tilfelle - kan ha implikasjoner for hvordan man vil håndtere kommende graviditeter. Når det gjelder barna som rammes, er det helt klart at rutinemessig testing for etablerte protrombotiske faktorer vil være ønskelig både mtp forskning og for å kunne si noe om prognosen i hvert enkelt tilfelle. Om slike prøvesvar vil ha betydning for behandlingen, er vel per i dag mer usikkert. Bortsett fra rent forskningsøyemed er det ingen internasjonal konsensus om hvorvidt man bør screene familie-medlemmer for evt arvelige trombofilier når et nyfødt barn har hatt hjerneslag. Den samlede prevalens av slike tilstander er relativt høy, og identifikasjon av flere individer med bl.a koagulasjonsdefekter vil kanskje kunne bidra til å redusere antallet uønskede endepunkter, f.eks at unge kvinner med uoppdaget fVL-mutasjon får DVT når de bruker p-piller av kombinasjonstype. Andre livsstilsråd som røykestopp og å unngå kraftig dehydrering vil også være viktig å understreke for denne pasientgruppen.

Prognose

Prognosen for nyfødte som har hatt et hjerneslag varierer mye i ulike studier pga forskjeller i funksjonelle mål, type hjerneslag, oppfølgingstid og ikke minst pasientutvalg. Det man som regel legger til grunn for både prognose- og resultatvurderingen, er en utvidet nevrologisk/nevropsykologisk testing med vurdering av bl.a grov- og finmotorikk, syn, tale/språk, IQ, atferd/oppførsel, eventuelle krampe-/anfallstilstander. Den typiske resttilstanden etter perinatalt

hjerneslag er hemiplegisk cerebral parese, og det virker også sannsynlig at bilaterale lesjoner forårsaker en del tilfeller av spastisk kvadriplegi.

Med utgangspunkt i oversikter av epidemiologiske studier av perinatalt hjerneslag over de siste 30 årene, viser det seg at 40% senere var nevrologisk friske, 57% hadde nevrologiske eller kognitive handikap, og 3% døde (6). En liknende oversikt utført av de Vries og Levene (15) konkluderte med at over halvparten av barna med neonatalt hjerneslag var klinisk normale etter 12-18 måneder.

Dødsraten ved iskemisk hjerneslag er mye høyere i første leveår enn i løpet av barneårene eller senere i livet opp til fylte 50 år (45). Denne raten har heller ikke falt i løpet av de siste tiårene, slik tilfellet har vært for spedbarnsdød som følge av intracerebrale eller subdurale/subarachnoidale blødninger (46). Ut fra både insidens- og mortalitetstall kan det derfor tyde på at perinatalperioden er det tidsrom der iskemisk hjerneslag hyppigst forekommer i barndommen, hvilket også er tilfelle for ekstracerebrale tromboser (15).

EEG og nevroradiologiske metoder gir viktig informasjon mtp prognostiske vurderinger. En studie gjort av Mercuri og medarbeidere (47) på 24 barn med perinatalt hjerneslag, viste en klar sammenheng mellom tidlige abnorme funn på EEG og MR og senere reduserte motoriske ferdigheter ved 15 måneders alder. Barn med unormal bakgrunnsaktivitet på EEG i løpet av første leveuke og barn med sammensatte skader som omfattet capsula interna, basalgangliene og storhjernecortex, utviklet hemiplegi. Utover dette var det ingen assosiasjon mellom ugunstige tilleggsrisikofaktorer pre- eller perinatalt og langtidsutkomme. Som tidligere nevnt kan dette si noe om residivraten (44) men når det gjelder langtidsfølgene av den aktuelle cerebrovaskulære hendelse, er det altså de radiologiske og nevrofysiologiske funn som i all hovedsak predikerer prognosen. Dette understreker ytterligere nytteverdien av god dokumentasjon på dette punkt.

Derimot kommer både nevroradiologi og nevrofysiologi til kort når det gjelder å forutsi prognose for kognitive funksjoner. Hyppige tilstander med begrenset anatomisk korrelat, som f.eks AD/HD, fanges ikke opp av dagens billeddiagnostikk, men slike barn har hyppig nevrologiske «soft signs» og har særlig ofte problemer med cerebellare koordinasjonsprøver (dysdiadokokinesi-tester). (48) En kasus-kontrollstudie fra 2001 gjort på barn med unilateral hjerneskade i nyfødtp perioden, fant imidlertid ingen signifikant forskjell mellom de affiserte barna og kontrollene hva angikk klinisk signifikante atferdsmessige eller emosjonelle problemer (49). Man skulle imidlertid tro at graden av hjerneskade, dens lokalisasjon, samt hvorvidt den har vært strengt fokal eller mer generalisert, er viktige faktorer i så henseende.

Selv om det ikke foreligger noen direkte sammenlikningsstudier, ser det likevel ut til at langtidsprognosen og residivraten er bedre hos pasienter med neonatalt hjerneslag enn hos dem som rammes som barn eller voksen. (17). Men det trengs flere studier for å finne ut om den relativt gode prognosen hos de nyfødte skyldes en høyere grad av plastisitet i sentralnervesystemet og følgelig økt tilpasningsevne etter skade, eller om disse hjerneslagene er vesenforskjellige rent patologisk-anatomisk fra dem man ser hos barn og voksne.

Hva er spesielt med iskemiske hjerneslag hos nyfødte?

Det er mange likhetstrekk mellom hjerneslag i nyfødtp perioden og hjerneslag senere i livet. Men det er noen viktige forskjeller. For det første er koagulasjonssystemet hos den nyfødte umodent og utviser en større tendens til aktivering. Eventuelle patologiske forhold i placenta - som har sine egne koagulasjonsmekanismer kan få betydning for fosteret, men også for den nyfødte, som inntil nylig har vært avhengig av placentasirkulasjonen (15).

Mange faktorer som hos voksne hovedsakelig disponerer for venøs tromboembolisme, f.eks fVL- og protrombin-mutasjonene, vil hos fostre og nyfødte i større grad også kunne gi opphav til arterielle vaskulære katastrofer. Blant annet ser det ut til at samtidige infeksjoner ser ut til å

predisponere for arterielt hjerneslag, mens inflammasjon ikke ser ut til å ha så stor betydning for utvikling av venøs tromboembolisme hos voksne.

Mange medisinske spesialiteter er involvert i studier av neonatalt hjerneslag, eksempelvis obstetikk, nyfødtdisin, hematologi, nevroradiologi, patologi, barnenevrologi og epidemiologi. Diagnosen ligger i skjæringspunktet mellom mange spesialiteter og krever en tverrfaglig tilnærmingssåte.

Konklusjon

Mye er usikkert når det gjelder perinatal/neonatal iskemisk hjerneslag. Dette inkluderer en del grunnlagsproblemer som f.eks en klar definisjon av begrepet og diagnosekriterier. Mye er også uavklart når det gjelder den videre utredning: hvilke tester er det hensiktsmessig å ta? Et sentralt poeng her må være at diagnostiske tester, spesielt blodprøver, bør ha en betydning for hva slags behandling man velger, dersom de overhodet skal tas. En spesiell (og kanskje også ressurskrevende) blodprøve har liten nytteverdi dersom behandlingen ville blitt den samme uansett. Men det kan argumenteres med at klinikere har et ansvar for å dokumentere bredt i disse relativt sjeldne tilfellene fordi dette danner grunnlaget for videre forskning.

Intrakranielle blødninger

Generelt

Hjerneblødninger i nyfødtpåoden er langt vanligere hos premature enn hos terminfødte. Dette har hovedsakelig sammenheng med at de premature hyppig får blødninger fra umodne periventrikulære kar (50). Generelt sett er hjerneblødningene hos terminfødte mer heterogene både hva angår årsaker, patogenese og lokalisasjon. Rent epidemiologisk har bildet endret seg noe i løpet av de siste 40 årene. Subduralblødninger var tidligere en vanlig dødsårsak etter traumatiske forløsninger, men med utviklingen i obstetrikken har denne insidensen falt. De senere årene har bedret radiologisk diagnostikk ført til at diagnosen stilles oftere i subkliniske og asymptomatiske tilfeller. (50)

Intrakranielle blødninger hos terminfødte kan oppstå mange steder i hjernen. I tillegg er det viktig å vurdere mulige differensialdiagnoser som kan misforstås som primær blødning. Dette gjelder særlig hemorragiske infarkter og sinusvenetromboser. Man må også tenke på muligheten for at det er underliggende patologi som predisponerer for blødning.

Hjerneblødninger ses relativt ofte som asymptomatisk bifunn hos tilsynelatende friske terminfødte. Studier har antydnet en insidens på 3,1-5,5% (50). I en studie av 1000 uselekterte, tilsynelatende friske terminfødte barn med antatt lav blødningsrisiko, hadde 3,5% intrakranielle blødninger, og samtlige var av periventrikulær opprinnelse (51).

Generelt om symptomatologi/klinikk

Akkurat som for iskemisk infarkt er symptomer og kliniske funn ved hjerneblødninger i nyfødtpåoden ofte uspesifikke og av generell karakter.

Kramper er et vanlig symptom ved hjerneblødninger som ved all annen intrakraniell patologi forøvrig. Fokalnevrologiske symptomer er antakelig sjeldnere enn for infarktene (50). Dersom det foreligger ledsagende intrakraniell patologi, kan det være vanskelig å vurdere hvilke symptomer og kliniske funn som skriver seg fra hvilke lesjoner. Det er også en mulighet for at blødningen som

sagt er et sekundærphenomen, og at det i virkeligheten er den primære patologi som forårsaker det kliniske bildet (jf. kombinasjonen asfyksi/HIE og fokalt infarkt som nevnt ovenfor).

Feber forekommer relativt hyppig ved intrakranielle blødninger. Dette i kombinasjon med nevrologiske symptomer vil gi en klinisk mistanke om meningitt. I visse tilfeller (særlig GMH-IVH) kan det være vanskelig å skille meningitt fra intrakraniell blødning fordi undersøkelse av spinalvæske kan være svært lik med funn av leukocytter, lav glukose og blodtilblanding.

Når intrakraniell blødning oppstår som følge av koagulopatii, kan man av og til se petekkier i huden som tegn til økt blødningstendens. Trombocytopeni eller medfødte blødertilstander må da vurderes. Multiple kutane hemangiomer kan i sjeldne tilfeller være assosiert med ruptur av et intrakranielt hemangiom.

Dersom hjerneblødningen er assosiert med fødselstraume, kan det selvsagt også være funn i hodebunnen som indikerer dette, eller tegn til traumer på resten av kroppen.

Endelig skal man være klar over at en del hjerneblødninger er «stumme», akkurat som tilfellet er for iskemisk infarkt. Dette er særlig tilfelle for små leptomeningeale blødninger.

Generelt om diagnostikk/utredning

CT og MR er uvurderlige også i utredningen av hjerneblødninger hos nyfødte. Selv om CT tradisjonelt er en meget god undersøkelse ved spørsmål om intrakraniell blødning, er nok MR også her å foretrekke dersom det er tilgjengelig. Dette blant annet fordi muligheten for å utelukke annen patologi er størst med MR, og da helst diffusjonsvektet. I motsetning til ved iskemisk infarkt har ultralyd en større plass i diagnostikken av hjerneblødning pga en høyere sensitivitet ved sistnevnte tilstand. Dessuten er metoden billig og lett tilgjengelig. Men ultralyd har klare begrensninger og lav sensitivitet når det gjelder leptomeningeale blødninger, med mindre disse er veldig store. Ultralyd kan da også gå glipp av eventuell underliggende patologi som har forårsaket blødningen.

Subaraknoidalblødning

Subaraknoidalblødning kan oppstå primært ved f.eks ruptur av brovener i subaraknoidalrommet, eller sekundært pga blødning fra et annet sted - vanligvis intraventrikulært - med drenering inn i subaraknoidalrommet. Subaraknoidalblødning kan også ses over et infarktområde.

Subaraknoidalblødning er et vanlig bifunn ved obduksjoner som ikke nødvendigvis representerer alvorlig hjerneskade. En del av disse småblødningene er trolig egentlig subpiale blødninger, hyppigst forekommende temporoparietalt (52). Større subaraknoidalblødninger og særlig konveksitetsblødninger (omtalt nedenfor) forekommer særlig hos nyfødte med koagulopatii (50). Traumatisk fødsel er også rapportert å kunne forårsake Subaraknoidalblødning (53).

Krampeanfall er det vanligste symptom på subaraknoidalblødning og debuterer gjerne innen 24 timer etter fødselen. Forutsatt at hematomet ikke er veldig stort, er det vanlig at barna er nevrologisk upåfallende mellom anfall. Diagnosen stilles ved CT eller MR. Prognosen er god for primær subaraknoidalblødning med mindre det foreligger massiv konveksitetsblødning, som er vanligst temporalt eller oksipittalt (50). I denne situasjonen vil et stort koagulert subaraknoidalt hematom utøve masseeffekt med påfølgende kompresjon av kortikale/subkortikale strukturer. Dette gir opphav til venøs infarisering i de affiserte områdene, og prognosen er følgelig mye dårligere. Laroche har satt denne spesialvarianten av subaraknoidalblødning i sammenheng med transfusjon i forbindelse med uforlikelighetsreaksjoner (50).

Subduralblødning

Som nevnt i innledningen har insidensen av traumatisk påført subduralblødning (SDH) i forbindelse med instrumentell forløsning, sunket drastisk (50). På den annen side diagnostiseres mindre alvorlige subdurale blødninger oftere nå enn før. Tre forskjellige patofysiologiske mekanismer kan gi opphav til subduralt hematom:

- 1) Ruptur av brovener
- 2) Rifter i dura pga distorsjonstraume
- 3) Lacerasjon av dura pga osteodiasiose (assosiert med cerebellar blødning, i dette tilfellet pga oksipital osteodiasiose, se utfyllende omtale nedenfor)

Subduralblødninger skyldes i praksis nesten alltid traume mot hodet. Dette kan være direkte traume, hvilket er sjelden nå til dags, eller som resultat av abnorm kraftpåvirkning i forbindelse med instrumentell forløsning, især vakuumekestraksjon.

De cerebrale venøse sinus ligger inni folder av dura mater, og rifter i denne kan lett medføre ruptur av et slikt sinus, hvilket i så fall forårsaker utbredt intra- og subdural blødning. Brovener går fra selve duramembranene til sinus sagittalis superior, og disse kan likeledes rumpere og gi blødning.

SDH kan være supra- eller infratentoriell. I sistnevnte tilfelle er hematomet synlig enten mellom cerebellums øvre begrensning og tentoriet, eller mellom cerebellums konveksiteter og os occipitale (50). Denne typen subduralblødning er assosiert med alvorlig HIE og tentorialrifter. En slik situasjon er vanskelig å behandle og har dårlig prognose.

Etiologi: Som nevnt forekommer SDH hos nyfødte nesten utelukkende på traumatisk basis. Det er beskrevet tilfeller der fosteret har pådratt seg SDH in utero etter maternelt abdominaltraume (50). Men den langt vanligste årsaken er en ujevn fordeling av trykk- og dragkrefter på fosterhodet under fødselen. Ved vridning av hodet, f.eks ved traksjon på vertex ved vakuumekestraksjon, vil man kunne få eksessivt drag på de frie tentorialendene, og mulighet for rifter som kan gi ruptur av vena magna cerebri (Galens vene) eller sinus rectus. Dette kan også oppstå som følge av langsom fremgang/protrahert fødselsforløp eller ved ukontrollerte fødsler der kraftretningen som virker mot hodet, skifter raskt. SDH er imidlertid hovedsakelig assosiert med vakuumekestraksjon (54). Dette gir et drag som særlig setter apex tentorii på strekk, og resultatet kan bli ruptur av brovener eller venøse sinus. I en studie hadde 10 vakuumforløste, uselekterte og asymptomatiske nyfødte tegn til intrakraniell blødning, hvorav intra- og subdurale blødninger var det hyppigste. Imidlertid har ingen av disse barna senere hatt tegn til nevrologiske senfølger (55).

Subduralblødning forekommer hyppig sammen med HIE. Reblødning opp til fire dager etter første blødning er beskrevet i tilfeller av primært non-fatal SDH. Man har spekulert på om dette kan skyldes trykkbelastning i forbindelse med gjenoppretting av normalt blodtrykk eller et fall i intrakranielt trykk etter første blødning (50), evt en blanding av begge.

Diagnose: Spent fontanelle, hypotoni, utmattethet, reduserte primitive reflekser og facialisparese er blant de symptomer og funn som ofte beskrives for subduralblødning (56)(basert på gjennomgang av 78 kasus). Spesielle symptomer relatert til lesjoner i bakre skallegrop kan være apné, uregelmessig stønnende respirasjonsmønster, fiksert bradykardi, opistotonus og skjeling. Ved subtentoriale lesjoner er kramper ofte fraværende i symptombildet.

Subduralblødning ses hyppigst i fossa posterior og diagnostiseres ved CT eller MR, men obduksjonsstudier har vist at en del intradurale blødninger ikke alltid synes på CT (50).

Behandling: Når det gjelder indikasjoner for kraniotomi og evakuering av hematom, foreligger per i dag ingen etablert konsensus blant nevrokirurgene. Noen oversiktsstudier antyder behandlingsgevinst av kirurgi (56), men dette kan skyldes seleksjonsbias i den forstand at bare de

med best prognose ble forsøkt operert. Hydrocefalus kan være en komplikasjon til slik kirurgi, men drenasjesvikten tilheler ofte spontant.

Komplikasjoner til SDH: SDH kan forårsake akutt 4.ventrikel-obstruksjon med nedsatt CSF-flow og hjernestammekompresjon til følge. Dette indiserer akutt intervensjon. Infarkter i forsyningsområdene til a.cerebri media og a.cerebri posterior er anerkjente komplikasjoner til supratentorielle subduralblødninger (53). Årsaksmekanismen er at et slikt hematoma kan medføre herniering av uncus og påfølgende okklusjon av MCA/PCA ipsilateralt. En subdural eller subarachnoidal konveksitetsblødning kan gi okklusjoner av mer perifere grener av MCA.

GMH-IVH/Choroid plexus-blødninger

Omtales ikke i denne oppgaven fordi vi har ønsket å utelukke blødninger som er sterkt assosiert med prematuritet. Germinal matrix som opprinnelse til GMH-IVH er vanligst hos premature og blir mindre vanlig med økende gestasjonsalder. Choroid plexus som opprinnelse til GMH-IVH er derimot vanlig hos terminfødte, spesielt når det ikke påvises patologi i germinal matrix.

Intraparenchymatøse blødninger

Dette er en svært heterogen gruppe intrakranielle blødninger med en rekke mulige årsaker og risikofaktorer.

Etiologi: I enkelte tilfeller er det blødning inn i et infarkt område som enten skyldes arteriell eller venøs okklusjon. Arterielle infarkter ses vanligvis på CT eller MR, men en uoppdaget sinusvenetrombose kan også gi opphav til parenchymblødning, og antakelig er dette en relativt hyppig årsak. Parenchymblødninger kan være multifokale, og gir i så fall mistanke om asfyksi intrapartum, tilgrunnliggende koagulopati eller, mer sjelden, multiple tromboembolier.

En av de vanligste årsakene til parenchymblødning er koagulopati som følge av defekt i koagulasjonssystemet, α 1-antitrypsin-mangel eller vitamin K-mangel. Fødselstraume er satt i sammenheng med supratentorielle parenchymblødninger og asfyksi intrapartum kan forårsake blødning i både grå- og hvit substans, selv om dette også kan representere blødning inn i et tidligere infarsert område (50). Parenchymblødning kan være en komplikasjon til behandling med ekstrakorporal membranoksygenering (ECMO), men om dette er pga den underliggende kardiorespiratoriske ustabilitet, nødvendig antikoagulerende behandling under ECMO eller iskemi pga innskrenket flow i karotidene, er høyst usikkert (50). I alle tilfelle er det som regel veldig dårlige pasienter som er kandidater for ECMO, og det blir således vanskelig å korrigere for evt andre risikofaktorer.

Artielle aneurysmer og arteriovenøse malformasjoner er begge sjeldne årsaker til parenchymatøse hjerneblødninger hos nyfødte. Sinusvenetrombose er også satt i sammenheng med dette (50).

Symptomatologi/klinikk: Debuterer gjerne innen 1-5 dager postnalt hos tidligere tilsynelatende normale barn. Selv om sykdomspresentasjonen kan være alvorlig, er kramper ikke alltid en del av det kliniske bildet. Fokalnevrologiske symptomer/tegn er uvanlige.

Utredning/supplerende us: Ultralyd kan gi mistanke om diagnosen, men CT/MR er mer sensitive, bedre på å lokalisere lesjonen samt gi en pekepinn om mulig årsak. Dersom aneurysme eller AVM antas å ligge til grunn for blødningen, anbefales cerebral MR angiografi. Etter noen tid vil lesjonen vanligvis fremstå som en porenkefal cyste.

Prognose: Dette er sterkt avhengig av den tilgrunnliggende årsak. Det er rapportert at omlag 1/3 dør, 1/3 får varige handikap og 1/3 blir så å si helt friske.

Cerebellar blødning

Blødning i bakre skallegrop hos terminfødte er en vel anerkjent komplikasjon til seteforløsning. Blødningen kan skyldes subdural ruptur med blødning fra et venøst sinus eller blødning fra selve cerebellarparenchymet. Ikke sjelden ses disse to formene parallelt. De aller fleste cerebellarblødninger hos nyfødte er relatert til traume.

Cerebellarblødning skyldes enten germinal matrix-blødning fra taket av 4.ventrikkel eller direkte traume mot cerebellum, hvorav oksipital osteodiastase er den viktigste skademekanismen (også omtalt ovenfor). I tillegg til den germinale matrix i cerebellum nær 4.ventrikkel, er det et område med skjøre og dårlig utviklede kar rett under cerebellums pia mater. Blødning fra dette området er like vanlig hos terminfødte som hos premature, men er vanligvis ikke alvorlig.

Alvorlige cerebellarblødning oppstår som følge av traume, vanligvis etter setefødsel. Hyperekstensjon i nakken under forløsning presser os occipitale opp mot cerebellums nedre begrensning (50).

Symptomer/klinikk: Kramper er en uvanlig presentasjonsform ved cerebellarblødning. Vanlig er derimot utmattethet, episoder med apné eller uregelmessig respirasjonsmønster samt bradykardi. Sugeevnen/-lysten kan også være dårlig, og det kan være tegn til økt intrakranielt trykk. Nystagmus og facialispåse forekommer.

Behandling: Som ved subduralblødning er effekten av operativ evakuering usikker. Det er imidlertid beskrevet tilfeller av vellykket behandling av cerebellare hematomer (57).

Prognosen ved cerebellarblødning hos nyfødte er usikker.

Blødning i thalamus

Denne blødningsformen er nesten alltid unilateral og må ikke forveksles med de bilaterale lesjoner som ofte ses i basalgangliene som følge av fødselsasfyksi. Mens sistnevnte barn alltid er alvorlig nevrologisk affisert av sin sykdom, vil en nyoppstått thalamusblødning hos en tidligere frisk nyfødt oftest fremstå som langt mindre omfattende. I de fleste tilfeller er årsaken til thalamusblødning ukjent, men en sjelden gang kan hemorragiske infarkt, meningitt, koagulasjonsdefekter og sinustrombose være assosierte faktorer.

Symptomatologi/klinikk/diagnostikk: Som regel debuterer tilstanden nokså plutselig og med alvorlige, nevrologiske symptomer/funn 2-14 dager etter fødsel. Ikke sjelden inntre debut etter utskrivelse fra barselavdeling. Ofte ses nevrooftalmologiske tegn som solnedgangsblikk og blikkdeviasjon nedad og utad mot skadet side (50). Disse eiendommelige symptomene skyldes blødningens nære relasjon til tractus opticus' forløp frontalt i mesencephalon.

Lesjonen synes godt både på ultralyd, CT og MR. Noen rapporter antyder sammenheng mellom venøs trombose og thalamusblødning, slik det fremstår på CT og MR (58;59). Vaskulære malformasjoner er en uhyre sjelden årsak, og ved en negativ MR anses videre utredning med angiografi ikke indisert.

Prognose: Cerebral påse er et vanlig sekvele, men er ofte ikke så alvorlig. Alvorlig reduserte kognitive funksjoner er imidlertid også hyppig. Tidlige rapporter var mer optimistiske mht prognosen, og Roland et al fant at 29% av terminfødte med primær thalamusblødning var normale ved oppfølgingskontroller (59).

Cerebral venetrombose (inkl sinusvenetrombose)

Dette kan både oppstå i forbindelse med annen intrakraniell blødning, og forveksles radiologisk med blødning, og krever derfor spesiell omtale. Venetrombose kan oppstå spontant, men det er overhyppighet ved samtidig sepsis, hodetraume, dehydrering og medfødt protein C-mangel.

Diagnostikk: Som for mange av de gjennomgåtte blødningsformene er det heller ikke her spesifikke symptomer/tegn som gir diagnosen. Imidlertid bør diagnosen mistenkes ved alvorlig dehydrering eller dersom det tilkommer exacerbasjon av allerede kjent nevrologisk sykdom.

Generelle tegn til intrakraniell trykkforhøyelse, kramper, hypertoni eller opistotonus kan forekomme ved cerebral venetrombose, og på annen måte uforklarlig utmattethet ser ut til å være et nokså konsistent funn (50). CT/MR er de eneste gode diagnostiske undersøkelser. Behandlingen er konservativ og retter seg mot evt annen behandlbar sykdom, som f.eks infeksjon; nytten av trombolyse er usikker.

Del II – gjennomgang av et journalmateriale

Bakgrunn for datainnsamling og resultatdelen

I løpet av perioden 1993 - 2003 opplevde klinikere ved nyfødteseksjonen, RH en økning i hjerneslag hos nyfødte, også blant terminbarn. Det var i de færreste tilfellene mulig å fastslå etiologien. Også litteraturen på området er mangelfull med hensyn på etiologi og etterlyser mer forskning (41). Vår veileder, barnelege Betty Kalikstad var en av de nysgjerrige og gjorde i 2001 en gjennomgang av litteraturen på germinal matrix blødning, periventrikulær leukomalaci og infarkt (60;61). Hun undersøkte også fordelingen av disse diagnosene for en ti-års periode ved nyfødteseksjonen, Rikshospitalet i samarbeid med Overlege Arild E. Rønnestad. I 2004 rekrutterte hun undertegnede til gjennomgang av journalene til de aktuelle barna. Det var mange forskjellige årsaker til at vi tente på ideen. Først og fremst en gryende interesse for pediatri og obstetikk, dernest en undring over at en ikke uvanlig neonatal tilstand (6) med potensielt alvorlige senfølger (16) har et til nå såpass uavklart årsaksforhold. Sist, men ikke minst, ønsket vi å lære mer om forskningsmetoder i retrospektive design.

Problemstilling

Med en så kompleks etiologi som hjerneslag hos nyfødte representerer, har det vært vanskelig å spisse problemstillinger. En overordnet problemstilling er som nevnt

- Hva er årsaken til at terminfødte barn i Norge får hjerneslag?
- Er det forhold i svangerskap, fødsel og senere i behandlingen av den nyfødte som kan føre til hjerneslag?
- Er det i så fall mulig å gjøre noe med?
- Videre har vi ønsket å teste følgende hypoteser, dannet etter gjennomgang av litteratur og veiledningssamtaler:
 - Har overtidige svangerskap noe å si for utvikling av hjerneslag i nyfødtpperioden?
 - Har langvarige fødsler noe å si for utvikling av hjerneslag i nyfødtpperioden?
 - Har unødvendig nøling med igangsetting av inngrep under fødselen noe å si for utvikling av hjerneslag i nyfødtpperioden?
 - Har medfødte koagulasjonsfeil noe å si for utvikling av hjerneinfarkt i nyfødtpperioden?

Metode

For å undersøke etiologien til hjerneslag hos nyfødte var vi avhengig av et homogent utvalg av barn med diagnosen. Dette førte til strenge inklusjonskriterier og en tidkrevende prosess med å ekskludere aktuelle kandidater. Definisjonen av neonatal stroke som vi legger til grunn i vår utvelgelse er akutt oppstått intrakraniell blødning eller infarkt fra 1 uke før fødsel til 4 uker etter fødsel.

Inklusjonskriterier

- fødselsvekt > 2500 g
- gestasjonsalder > 37 uker
- en av følgende diagnoser oppstått i nyfødtpperioden (fra 28.gestasjonsuke til 28 dagers alder), verifisert med CT eller MR:
 - hjerneinfarkt
 - hjerneblødning
 - epiduralblødning
 - subduralblødning

- subaraknoidalblødning
- innlagt ved Barneklubben, Rikshospitalet i perioden 1993-2003.

Hvordan vi fant fram til de inkluderte

Neonatalprogrammet er en database som er utviklet ved BK, RH. Den inneholder informasjon om fødselsdata, diagnoser og behandling for alle barn innlagt ved nyfødtavdelingen ved BK, RH f.o.m. 1995 til d.d. Veileder Betty Kalikstad og medarbeider Arild Rønnestad gjorde arbeidet med å finne frem til aktuelle kandidater til studien. De søkte med følgende søkeord:

- hjerneinfarkt
- hjerneblødning
- Begrenset så søket til gestasjonsalder > 37 uker og fødselsvekt > 2500 g.

Vi gikk gjennom alle journalene til de barna vi fikk frem med dette søket. Enkelte måtte ekskluderes utover disse kriteriene.

- Ved ett tilfelle manglet vi store deler av journalen. Denne lot seg ikke oppdrive verken på arkivet, poster, poliklinikken eller legekontorer.
- 3 viste seg å kun ha diagnosen hypoksisk iskemisk encefalopati som ikke omfattes av neonatal stroke begrepet og er relatert til fødselsasfyksi
- 3 ble ekskludert fordi diagnosen ikke var verifisert med MR eller CT. Den ene er kommentert i generell del.
- 1 ble ekskludert pga av usikre funn ved CT
- 1 ble ekskludert fordi barnet ved nærmere gjennomgang av journalen ikke hadde noen av diagnosene i inklusjonskriteriene

Veileder Betty Kalikstad søkte helse- og sosialdirektoratet om dispensasjon fra taushetsplikten for medisinerstudenter for gjennomføringen av prosjektet. Prosjektet ble siden forankret i Rikshospitalets ledelse.

Variabler

Følgende variabler ble valgt for registrering av dataene:

Svangerskap

- Mors alder
- BMI før svangerskapet
- Gravida
- Para
- Tidligere SC
- Gestasjonsalder etter Nægele (dager)
- Gestasjonsalder etter UL (dager)
- Røyk ved svangerskapets begynnelse
- Hvis røyk, antall sigaretter første kontroll
- Alkoholforbruk ved første kontroll
- Diabetes mellitus
- Svangerskapsdiabetes
- Preeklampsi
- Residiverende UVI
- Kjent koagulopati

Fødsel

- p-PROM

- PROM
- Fødselsvarighet
- Sykehus født
- Induksjon av fødsel
- Fostervannsmengde
- Fostervannsutseende
- Fødeanalgesi
- Sectio
- Presentasjonsleie
- Vakuum
- Tang
- Navlesnor, omslyng
- Infarkter i Placenta
- Forkalkninger i Placenta
- Koagler i Placenta

Barn

- Diagnose
- Kjønn
- Fødselsvekt
- Apgar 1 min
- Apgar 5 min
- Apgar 10 min
- Meconiumaspirasjon
- Alder ved første symptom på slag
- 1ste symptom på slag
- Sepsis før slag på journalcoverets diagnoseliste
- Navlevenekateter innsatt før/ved 1ste symptom på slag
- Navlearteriekateter innsatt før/ved 1ste symptom på slag
- Første venøse Hb
- Første CRP
- D-dimer
- Første trombocytter
- Første pH
- Første pO₂
- EEG tatt
- Patologisk EEG på noe tidspunkt
- Tentativ årsak til neonatalt stroke
- Kjent koagulopati

Variablene fra svangerskap og fødsel er basert på helsekort for gravide, ultralydskjema partogram, evt. anestesijournal og evt. svangerskaps- og fødejournal. Når det gjelder de kvinnene som ikke fødte på Rikshospitalet, prøvde vi først å finne kopier av nevnte dokumenter i barnets journal. Der dette manglet eller var ufullstendig skrev vi brev til vedkommende sykehus der vi høflig ba om kopier av disse dokumentene. Brevene var stilte til avdelingsoverlegen ved de respektive fødeavdelinger/kvinneklinikker. Disse ble også fulgt opp per telefon. Vi fikk dokumentene vi etterspurte fra alle.

Variablene som gjelder barna ble hentet fra fullstendige journaler i Rikshospitalets arkiv, da alle barna hadde vært innlagt der. Vi fant informasjon i legejournaler, kurver, laboratoriesvar, radiologiske beskrivelser, sykepleierapporter og kopier fra eksterne journaler.

Dataprogrammer

Dataene ble registrert i Excel og analysert med SPSS versjon 11 for Mac. Excel er et bedre program for datakolonner som inneholder informasjon i forskjellig format. Dermed egnet det seg godt for den primære dataregistrering, da det var et behov for å supplere rådata med kommentarer og fotnoter. SPSS er et velrenommert statistikkprogram. Det holdes kurs i SPSS for alle medisinstudenter ved UiO. Mange forskere tilknyttet Medisinsk fakultet bruker det, og det ble anbefalt av Seksjon for medisinsk statistikk.

Resultater

Resultatene for hele materialet sett under ett presenteres først, med påfølgende sammenligning med fødselsregisteret. Deretter presenteres resultatene for subgrupper basert på diagnose. Materialet er delt i følgende diagnosegrupper basert på en gjennomgang av det litteraturen på området sier om etiologi: Infarkt, hjerneparenkymbldning, subdural/epiduralblødning og subaraknoidalblødning.

Diagnoser

Vi satt igjen med 40 barn med tilhørende mødre etter den beskrevne inklusjons- og eksklusjonsprosessen. 2 av barna var resultat av flerfødsler, men bare den ene i hvert tilfelle ble rammet av slag. Altså var tallet på mødre også 40. Som nevnt baserte vi oss på CT- og MR-beskrivelser. 3 barn fikk mer enn 1 av våre inklusjonsdiagnoser stillet radiologisk, men vi valgte å sette dem i kun 1 gruppe med følgende begrunnelser:

- Et barn fikk en primær blødning i parenkym. Senere i forløpet utviklet det seg en subduralblødning. Vedkommende blir bare inkludert i parenkymbldningsgruppen fordi de etiologiske problemstillinger som ønskes besvart knytter seg til fødsel og tidlig neonatal intervensjon. Den tilkomne subduralblødningen er ikke et resultat av dette.
- Et barn hadde primært infarkt, men det er beskrevet ”småblødninger” og ”signalforandringer tydende på blødning” i tillegg. Infarkt er det mest konsistente funnet og tolkes som årsak til symptomer og er angrepspunkt for behandling.
- Et barn får tidlig diagnostisert parenkymbldning på CT. En MR tatt ved 1 mnd-alder viser i tillegg subduralblødning. Parenkymbldningen er primær og tolkes som årsak til symptomer.

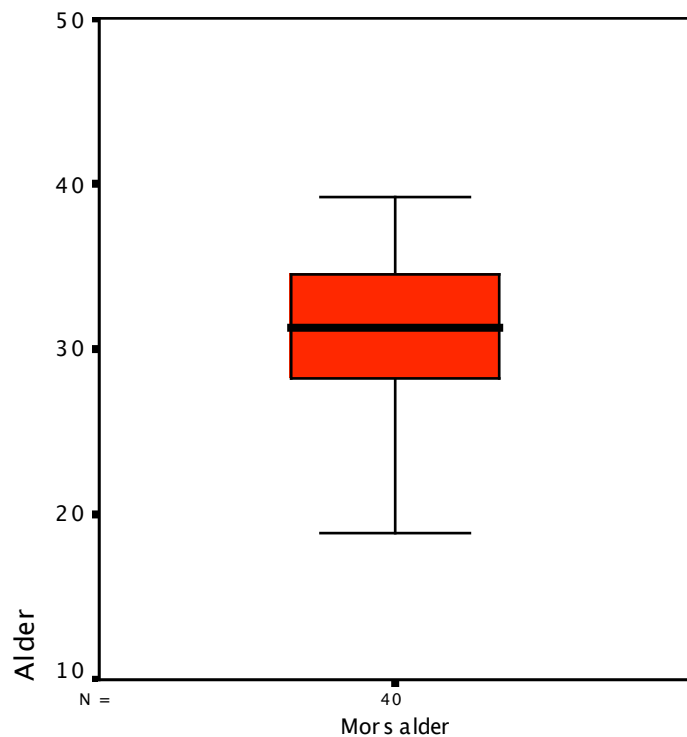
Her er en tabell over antall barn i de enkelte diagnosegrupper.

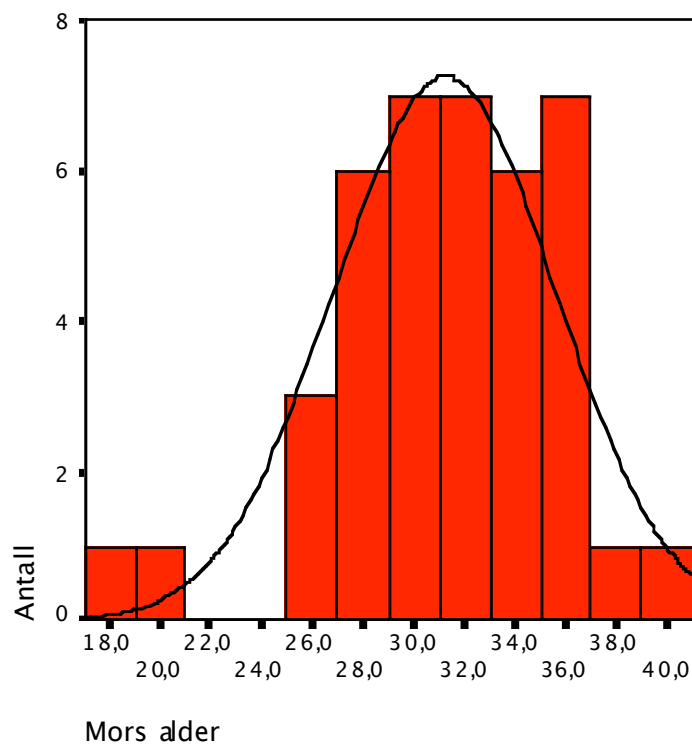
DIAGN OSE	ANTALL	PROSENT
Infarkt	12	30,0
Parenkymbldning	16	40,0
Sub-/epiduralblødning	8	20,0
Subaraknoidalblødning	4	10,0
Total	40	100,0

Graviditet

Mors alder ved fødsel av barnet med hjerneslag

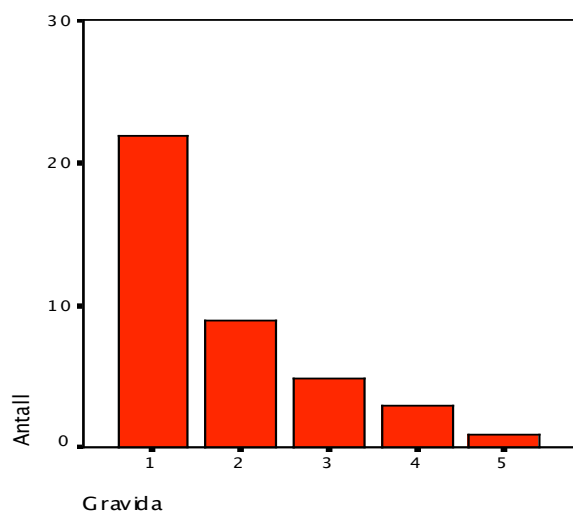
Middelverdi	31,2
Median	31,3
Standardavvik	4,39
95% konfidensintervall	29,8 - 32,6
Min - max	18,9 - 39,3





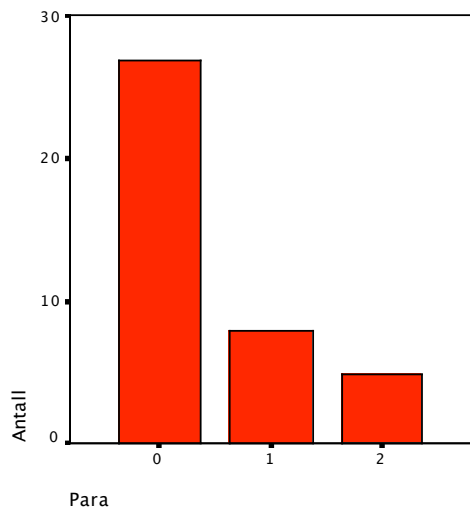
Gravida - status

Gravida	Antall	Prosent
1	22	55,0
2	9	22,5
3	5	12,5
4	3	7,5
5	1	2,5
Total	40	100,0



Parastatus

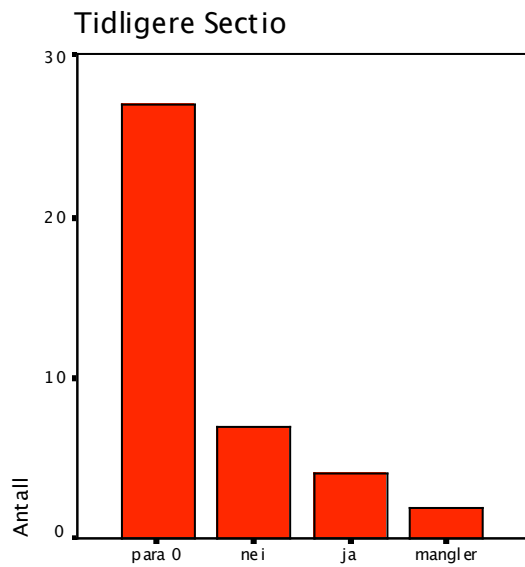
Para	Antall	Prosent
0	27	67,5
1	8	20,0
2	5	12,5
Total	40	100,0



Gjennomgått keisersnitt ved tidligere fødsel/fødsler

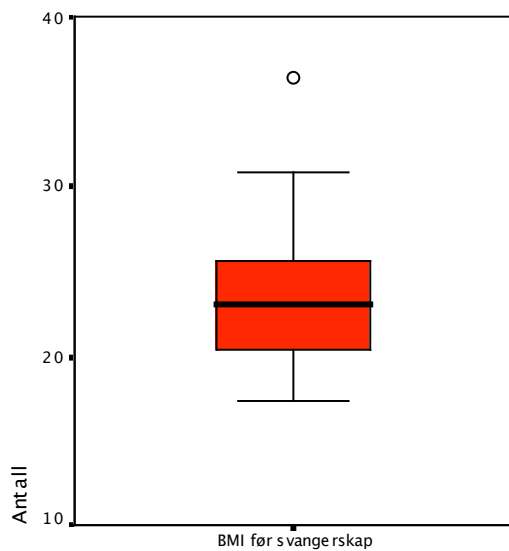
	Antall	Prosent
Nei	7	17,5
Ja	4	10,0
Para 0	27	67,5
Valid, total	38	95,0
Mangler*	2	5,0
Total	40	100,0

*Kvinnene har født før, men tilstrekkelig fødselsanamnese finnes ikke i helsekort eller partogram.



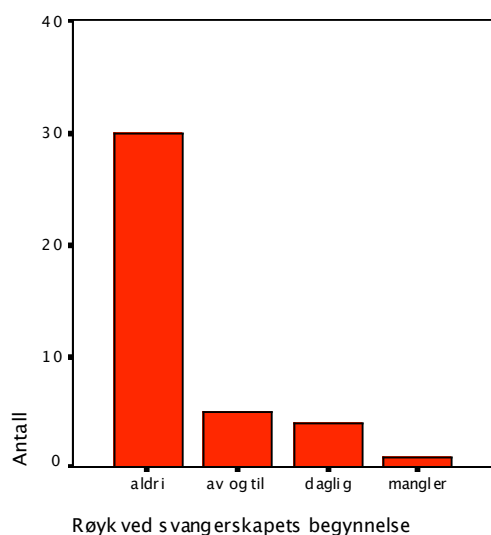
BMI før svangerskapet

Middelverdi	23,4
Median	23,1
Standardavvik	4,13
95% konfidensintervall	21,8 - 25,8
Min – max	17,4 - 36,5
Mangler	12 stk - 30 %



Røyk ved svangerskapets begynnelse

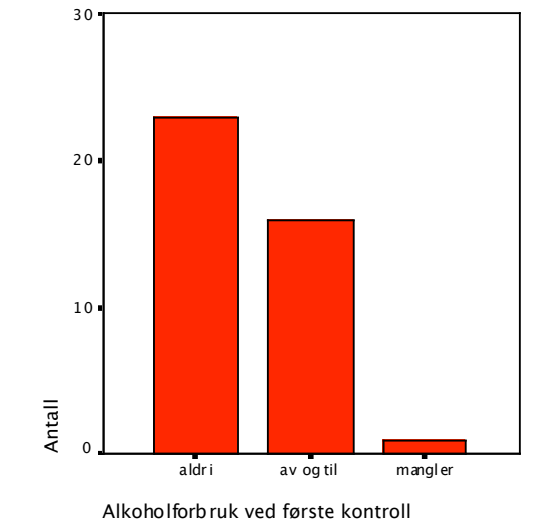
	Antall	Prosent
Aldri	30	75,0
Av og til	5	12,5
Daglig	4	10,0
Valid, total	39	97,5
Mangler	1	2,5
Total	40	100,0



Når det gjelder røykkonsum har vi informasjon fra 3 av dagligrøykerne og 3 av de 5 som røkte av og til ved svangerskapets begynnelse. I sistnevnte gruppe oppgir alle 10 sigaretter, mens dagligrøykerne oppgir henholdsvis 0, 7 og 15. Gjennomsnittlig antall sigaretter for begge sett under ett blir således 8,7.

Alkoholforbruk ved 1ste kontroll

	Antall	Prosent
Aldri	23	57,5
Av og til	16	40,0
Daglig	0	0,0
Valid, total	39	97,5
Mangler	1	2,5
Total	40	100,0



Diabetes

	Antall	Prosent
Diabetes mellitus (før sv.skap)	0	0
Svangerskapsdiabetes	1	2,5
Mangler	1	2,5

Residiverende UVI før/under svangerskapet

	Frequency	Percent
Nei	35	87,5
Ja	4	10,0
Valid, total	39	97,5
Mangler	1	2,5
Total	40	100,0

Sykdommer i koagulasjonssystemet

En kvinne hadde hatt kjent aktivert protein C - resistens. Ytterligere en ble testet for protein S, APC-resistens, homocystein, protein C - aktivitet, anti-fosfolipid-antistoff, lupusantikoagulant og antitrombin III. Alle prøver var normale. Kvinnen med kjent APC-resistens fødte et barn som senere utviklet subaraknoidalblødning, altså ikke trombotisk slag, slik man ville forvente hvis barnet arvet denne protrombotiske risikofaktoren fra sin mor. Ved tidspunktet for registreringen var det ikke foretatt utredning av koagulasjonsdefekter hos dette barnet.

Preeklampsi

	Antall	Prosent	Valid prosent
Nei	37	92,5	94,9
Ja	2	5,0	5,1
Valid, total	39	97,5	100,0
Mangler	1	2,5	
Total	40	100,0	

Fødsel

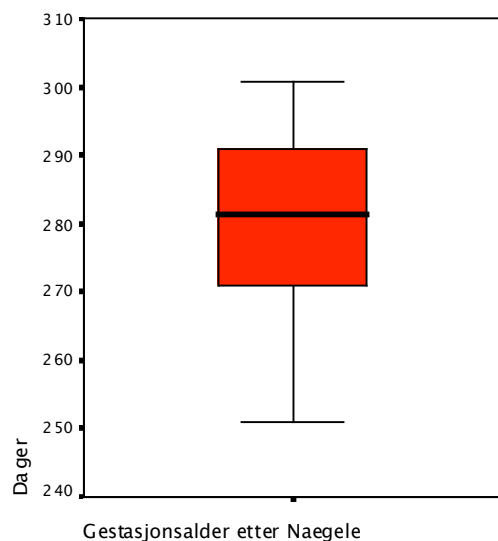
Gestasjonsalder

Et av våre inklusjonskriterier var gestasjonsalder > 37 uker. Det lar seg således ikke sammenligne med tilfeldige utvalg av fødende fordi sistnevnte vil omfatte også premature fødsler.

Naegele-beregnet, oppgitt i dager

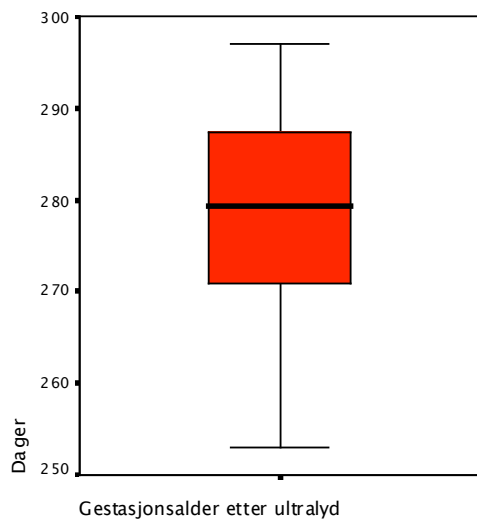
Middelverdi	280
Median	282
Standardavvik	14
95% konfidensintervall	275 - 284
Min – max	251 - 301
Mangler*	2 stk - 5%

*Opplysninger om dato for siste menstruasjon før svangerskap mangler i helsekort for gravide, partogram og evt fødejournal.



UL-beregnet, oppgitt i dager

Middelverdi	278
Median	280
Standardavvik	12
95% konfidensintervall	274 - 282
Min – max	253 - 297
Mangler	0



p-PROM

Definert som vannavgang før uke 37.

	Antall	Prosent
Nei	38	95,0
Ja	2	5,0
Total	40	100,0

PROM

Definert som vannavgang etter uke 37 uten påfølgende rieaktivitet den neste timen.

	Frequency	Percent
Nei	31	77,5
Ja	8	20,0
Valid, total	39	97,5
Mangler	1	2,5
Total	40	100,0

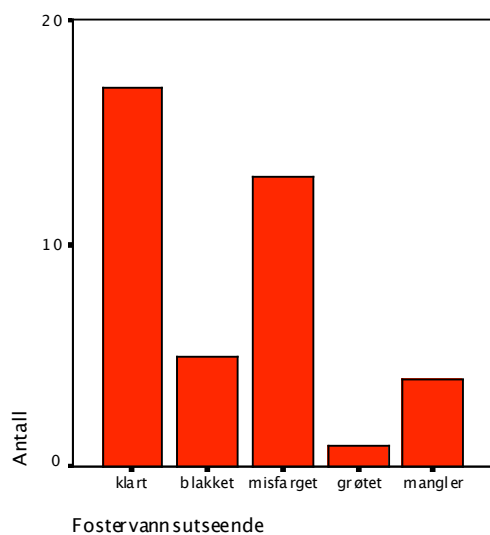
Fostervannsmengde

	Antall	Prosent
Normal	22	55,0
Oligohydramnion	5	12,5
Polyhydramnion	1	2,5
Valid, total	28	70,0
Mangler	12	30,0
Total	40	100,0

Tallene er hentet fra partogram. Noen av de 12 som mangler fødte ved andre sykehus enn Rikshospitalet. Da vi mottok kopi av partogram fra fødesykehus var noen partogrammer bare kopiert på forsiden. Fostervannsmengden står oppgitt på baksiden. I andre tilfeller var det ikke ført inn i partogrammet av jordmor, noe som igjen kan bero på prehospital vannavgang.

Fostervannsutseende

	Antall	Prosent
Klart	17	42,5
Misfarget	13	32,5
Grøtet	1	2,5
Blakket	5	12,5
Valid, total	36	90,0
Mangler	4	10,0
Total	40	100,0



Sykehus født

	Antall	Prosent
Rikshospitalet	14	35,0
Bærum sykehus	13	32,5
Kongsvinger sykehus	2	5,0
Stavanger universitetssykehus	2	5,0
Akershus universitetssykehus	2	5,0
Fredrikstad sykehus	2	5,0
Telemark sentralsjukehus, Skien	1	2,5
Gjøvik sykehus	1	2,5
Lillehammer sykehus	1	2,5
Tønsberg sykehus	1	2,5
Drammen sykehus	1	2,5
Total	40	100,0

Induksjon av fødsel

	Antall	Prosent
Nei	25	62,5
Ja	10	25,0
Seccio uten forutgående fødselssaktivitet	5	12,5
Total	40	100,0

Vi har valgt å skille ut de som har gjennomgått elektiv seccio i en egen gruppe. Disse har altså ikke gjennomgått fødselsaktivitet og ikke blitt vurdert for induksjon på samme måte som fødsler som har startet vaginalt.

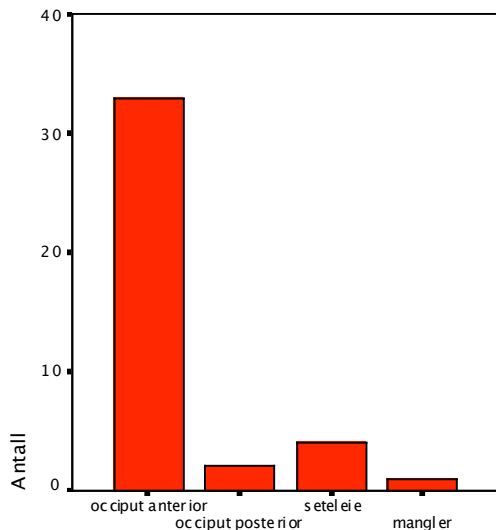
Fødeanalgesi

	Antall	Prosent
Ingen	3	7,5
Epidural	16	40,0
Annen*	10	25,0
Petidin	3	7,5
Narkose	3	7,5
Pudendal	2	5,0
Epidural og petidin	2	5,0
Pudendal og paracervikal blokade	1	2,5
Total	40	100,0

*lystgass, lokalanestesi, paralgin forte, akupunktur

Presentasjonsleie

	Antall	Prosent
Occiput anterior	33	82,5
Occiput posterior	2	5,0
Seteleie	4	10,0
Valid, total	39	97,5
Mangler	1	2,5
Total	40	100,0



Operativ intervensjon

	Antall	Prosent
Ingen	16	40,0
Vakuum	8	20,0
Tang	5	12,5
Vakuum og tang	1	2,5
Sectio	9	22,5
Vakuum, tang og sectio	1	2,5
Total	40	100,0

Vaginale fødsler vs sectio

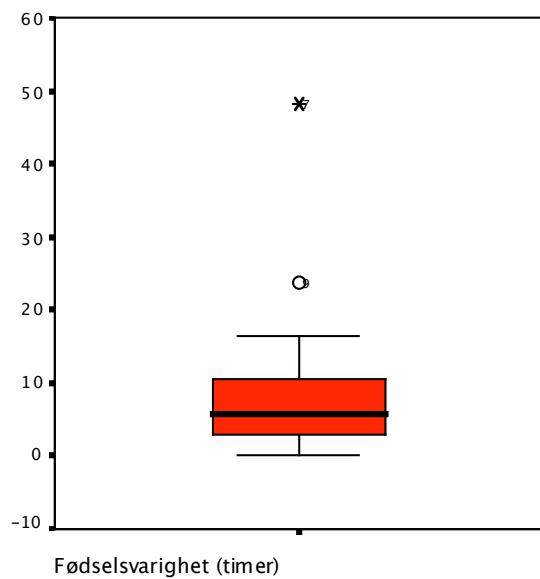
Pga forskjellig inndeling av hastegrad av sectio ved de forskjellige sykehus grupperes de i to grupper. Den ene inneholder fødsler som er forsøkt gjennomført vaginalt og den andre de tilfeller man har gjort keisersnitt uten å starte fødselen vaginalt. Fødselsstart er definert ved første partogramregistrering av rieintervall < 10 min.

	Antall	Prosent
Vaginal fødsel	30	75,0
Sectio uten forutgående fødselsaktivitet	6	15,0
Sectio etter fødselsaktivitet	4	10,0
Sectio totalt	10	25,0

Fødselsvarighet

Fødselstart er som sagt definert ut ifra første partogramregistrering der rieintervallet er under 10 min. Elektive keisersnitt er ikke tatt med i beregningen. Varigheten er oppgitt i timer.

Middelverdi	8,27
Median	5,78
Standardavvik	8,82
95% konfidensintervall	5,19 - 11,3
Min – max	0,30 - 48,3
Elektive keisersnitt	6 stk - 15%



Navlesnor, omslyng

	Antall	Prosent	Valid prosent
Nei	21	52,5	70,0
Ja	9	22,5	30,0
Valid, total	30	75,0	100,0
Mangler	10	25,0	
Total	40	100,0	

Infarkter i placenta

	Antall	Prosent	Valid Prosent
Nei	33	82,5	94,3
Ja	2	5,0	5,7
Valid, total	35	87,5	100,0
Mangler	5	12,5	
Total	40	100,0	

Forkalkninger i Placenta

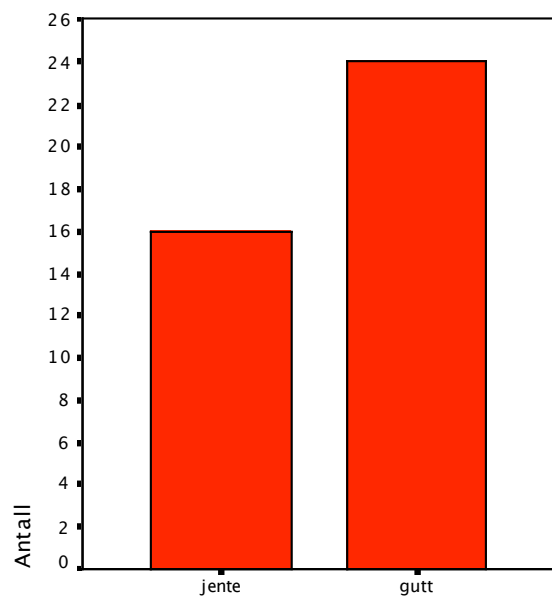
	Antall	Prosent	Valid prosent
Nei	31	77,5	88,6
Ja	4	10,0	11,4
Valid, total	35	87,5	100,0
Mangler	5	12,5	
Total	40	100,0	

Koagler i Placenta

Ingen hadde koagler i placenta, men vi mangler informasjon om dette på til sammen 5 kvinner.

Barn

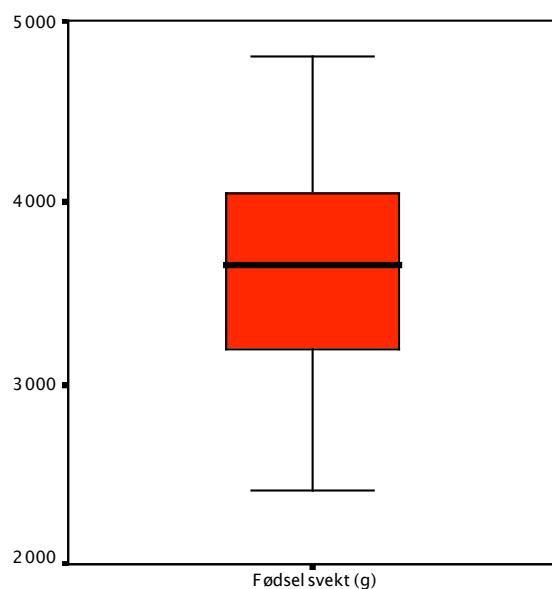
Kjønnsfordeling



Fødselsvekt

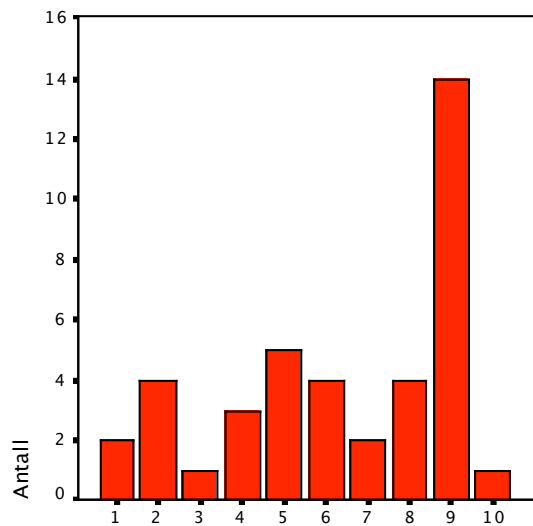
Et av våre inklusjonskriterier var fødselsvekt > 2500 . Tallene kan derfor ikke sammenlignes med fordelingen av fødselsvekt i populasjonen.

Middelverdi	3625
Median	3660
Standardavvik	616
95% konfidensintervall	3428 - 3822
Min - max	2410 - 4800

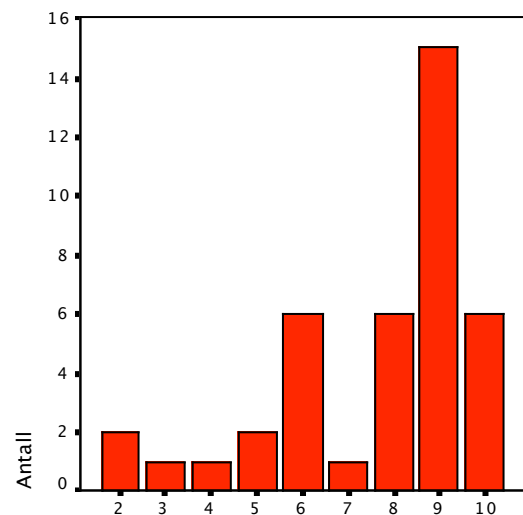


Apgar

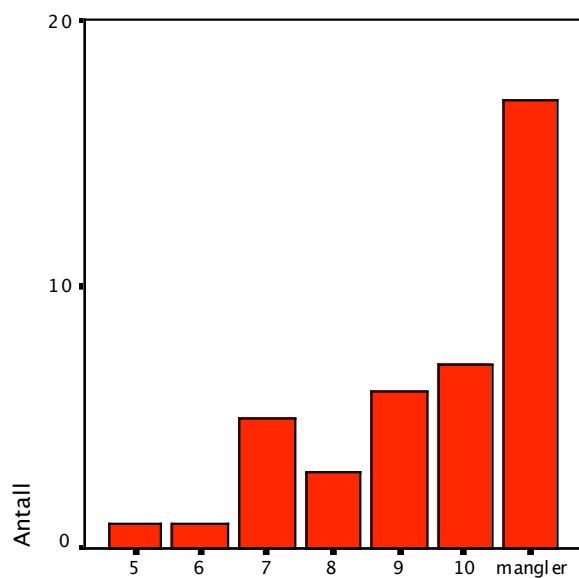
	1 min	5 min	10 min
Middelverdi	6,4	7,7	8,4
Median	7,0	9,0	9,0
Standardavvik	2,7	2,2	1,5
95% konfidensintervall	5,5 - 7,3	7,0 - 8,4	7,8 - 9,0
Min - max	1 - 10	2 - 10	5 - 10
Mangler	0	0	17



Apgar 1 min



Apgar 5 min



Apgar 10 min

Meconiumaspirasjon

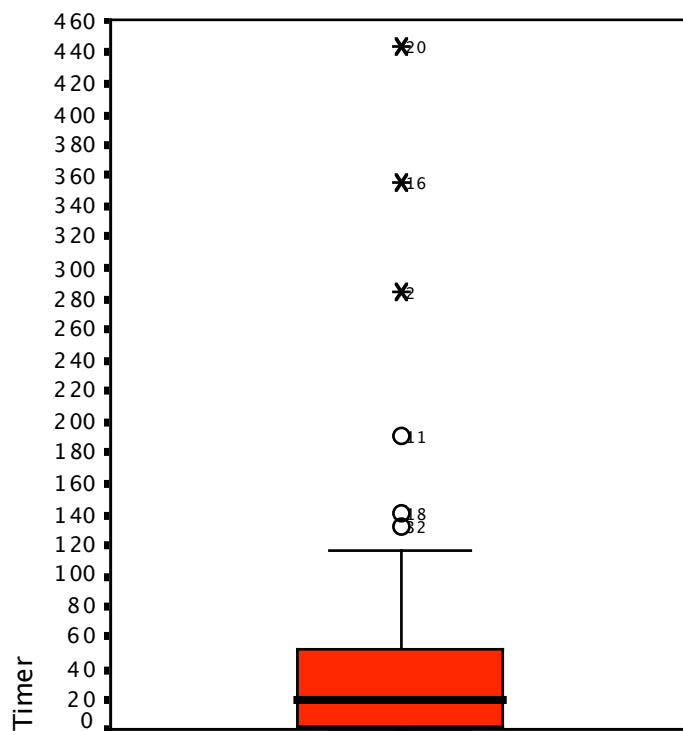
	Antall	Prosent
Nei	31	77,5
Ja	9	22,5
Total	40	100,0

Alder ved første symptom på slag

Det har i enkelte tilfeller vært vanskelig å finne nøyaktig symptomdebut. Både legejournal og sykepleierrapporter ble gått gjennom. Hvis barnet ble født med cerebrale symptomer som hypotoni eller irritabilitet ble de satt til symptomdebut ved 0 timers alder. Det var vanskelig å bestemme nærmere tidspunkt for hendelsen hvis barnet ble født med slag.

Alder i timer

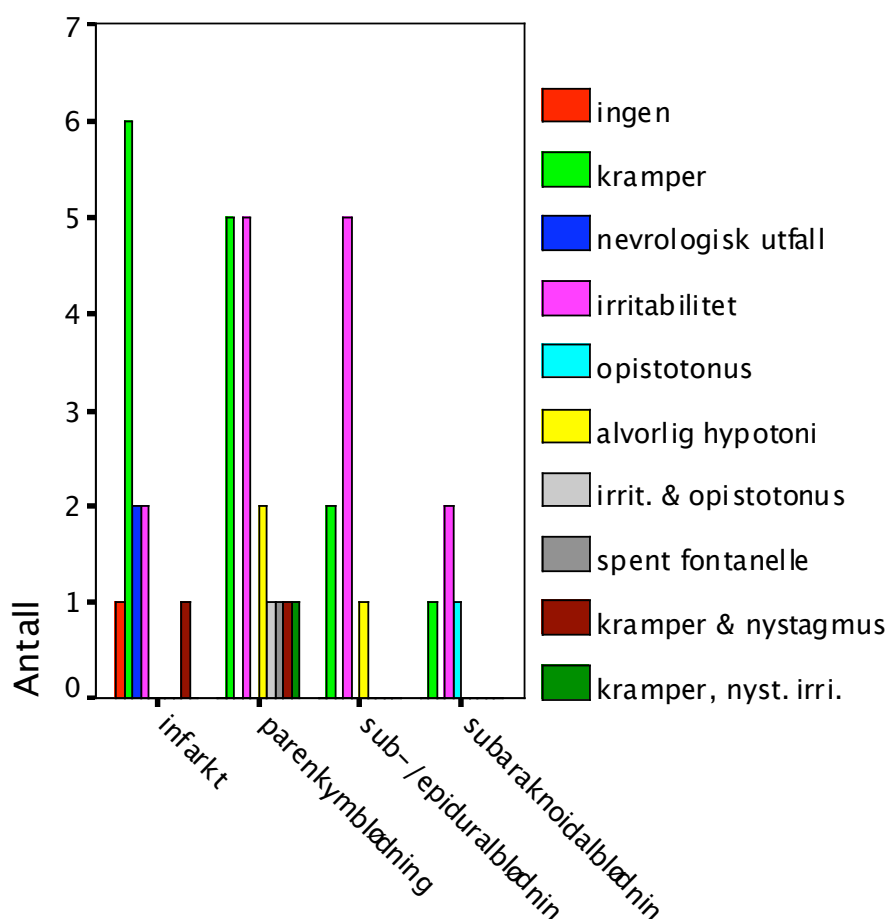
Middelverdi	59
Median	20
Standardavvik	101
95% konfidensintervall	26 - 91
Min - max	0 - 443



Debutsymptom

	Antall	Prosent
Ingen	1	2,5
Kramper	14	35,0
Irritabilitet	14	35,0
Alvorlig hypotoni	3	7,5
Fokalt nevrologisk utfall	2	5,0
Kramper og nystagmus	2	5,0
Opistotonus	1	2,5
Irritabilitet og opistotonus	1	2,5
Spent fontanelle	1	2,5
Kramper, nystagmus og irritabilitet	1	2,5
Total	40	100,0

Debutsymptom fordelt på diagnoser



Man ser at de vanligste symptomer er kramper og irritabilitet, men med forskjellig hyppighet i de enkelte diagnosegrupper. Hinnblødningene i dette materialet ga mildere nevrologiske symptomer i form av irritabilitet. Derimot var de vanligste debutsymptomene i infarkt og parenkymbledningsgruppen kramper. Forskjellen på de to sistnevnte gruppene er at parenkymbledning ser ut til å gi mer uensartede symptomer. Dette kan bunne i at parenkymbledning er en mer heterogen gruppe, jf. bakgrunnsdelen. Det er gjennomgående lite fokale nevrologiske utfall, helt i tråd med litteraturen.

Sepsis før 1ste symptom på slag

	Antall	Prosent
Nei	34	85,0
Ja	6	15,0
Total	40	100,0

Intravasale kateter innsatt/forsøkt innsatt før debutsymptomer på slag

	Antall	Prosent
Navlevenekateter	7	17,5
Navlearteriekateter	6	15,0

Første blodprøver

	Hb (venøs)	CRP	Trombocytter	pH	pO2
Middelverdi	17,2	9	223	7,28	7,06
Median	17,4	0	238	7,33	6,52
Standardavvik	3,2	29	117	0,13	3,40
95%konf.intervall	16,1 - 18,2	0 - 18	185 - 260	7,24 - 7,32	5,72 - 8,40
Min - max	5,5 - 24,4	0 - 174	23 - 529	7,00 - 7,50	3,79 - 23,0

Patologisk EEG på noe tidspunkt

	Antall	Prosent
Nei	18	45,0
Ja	18	45,0
Ikke tatt	4	10,0
Total	40	100,0

Sykdommer i koagulasjonssystemet

Det ble gjort forsøk på utredning av sykdommer i koagulasjonssystemet hos 7 barn av de 40 som ble inkludert. Her følger en oversikt over disse:

	Barn 1	Barn 2	Barn 3	Barn 4	Barn 5	Barn 6	Barn 7
Generelt							
Fødselsår	1997	1999	2000	2001	2001	2002	2003
Diagnose	infarkt	hj.blødn	infarkt	infarkt	hj.blødn.	sudduralbl.	infarkt
Blodprøver							
<i>Trombofili</i>							
Fritt protein S	lav	lav	lav	normal	normal	mangler	normal
Total protein S	lav	lav	normal	normal	normal	mangler	lav
Protein C - aktivitet	lav	lav	lav	lav	lav	mangler	lav
Aktivert Protein C - resistens	normal	normal	normal	normal	normal	mangler	normal
Antitrombin III	normal	lav	mangler	normal	normal	mangler	normal
Lp (a)	mangler	mangler	mangler	mangler	normal	mangler	mangler
Homocystein	mangler	mangler	mangler	mangler	normal	mangler	mangler
<i>Hemofili</i>							
F VIII	mangler	mangler	mangler	mangler	mangler	normal	mangler
vW-faktor	mangler	mangler	mangler	mangler	mangler	normal	mangler
Lupus antikoagulant	mangler	mangler	mangler	negativ	negativ	mangler	mangler

Rødt - patologisk prøve

Blått - normal prøve

Ingen av barna var ferdig utredet, slik at konklusjonene man kan trekke blir bare på bakgrunn av blodprøver tatt én gang på relativt tilfeldige tidspunkt. Man ser at 6 barn hovedsakelig er utredet med tanke på protrombotiske risikofaktorer. Av disse hadde 4 infarkt og 2 parenkymblødning. Alle de 6 hadde tendens til trombofili. Det ene barnet som er utredet med tanke på hemofili hadde fått subduralblødning, men hadde normale prøver.

Subgruppeanalyser

I analysene for de enkelte subgrupper taes med de effektvariabler som på bakgrunn av tilgjengelig litteratur anses for etiologisk viktige. Se avsnittene om infarkt og blødning i bakgrunnsdelen for utdypende forklaring til valg av effektvariabler. Her er fordelingen av de forskjellige diagnosene i vårt materiale som vist tidligere:

DIAGNOSE	ANTALL	PROSENT
Infarkt	12	30,0
Parenkymblødning	16	40,0
Sub-/epiduralblødning	8	20,0
Subaraknoidalblødning	4	10,0
Total	40	100,0

Infarkt

Debutsymptomer

	Antall	Prosent
Ingen	1	8,3
Kramper	6	50,0
Fokalt nevrologisk utfall	2	16,7
Irritabilitet	2	16,7
Kramper og nystagmus	1	8,3
Total	12	100,0

Maternell sykdom

Internasjonal litteratur er fortsatt på hypotesestadiet hva angår protrombotiske risikofaktorer hos mor som årsak til utvikling av hjerneslag i nyfødtpperioden. Man mener da at placenta er embolikilde. En rekke variabler om kjente sykdommer i koagulasjonssystemet samt aktuell utredning for dette ble forsøkt registrert. (62)

Én kvinne hadde fra før av kjent APC - resistens og protein S - mangel. Hun fikk behandling med fragmin, også gjennom svangerskapet. Hennes barn utviklet subaraknoidalblødning. Det ble ikke foretatt utredning for sykdommer i koagulasjonssystemet hos noen av mødrene i materialet i etterkant av barnets sykdom.

Infarkter i placenta

Informasjonen om dette er basert på jordmors observasjoner av placenta og senere nedtegning i partogrammet. Litteraturen er som nevnt fortsatt på hypotesestadiet hva angår slike effektvariabler. Det var ingen i infarktgruppen hvis placenta ble observert å ha infarkter. Det manglet informasjon om dette hos 3.

Sykdommer i koagulasjonssystemet

4 av de 12 barna med infarkt ble utredet med tanke på sykdommer i koagulasjonssystemet. Alle disse viste mer eller mindre tendens til trombofili. Dette mer inngående beskrevet i avsnittet om sykdommer i koagulasjonssystemet som gjelder materialet sett under ett.

Hjertekateterisering

3 barn i hele vårt materiale ble hjertekateterisert. Alle hadde infarkt, men den ene fikk først utført denne prosedyren ved 4 måneders alder, altså lenge etter både neonatalperioden og første symptomet på infarkt. De to andre hadde symptomer på infarkt etter prosedyren. Hos den ene av disse, går det tydelig fram av journalen at man ser på hjertekateteriseringen som hovedårsak til infarktet.

Sepsis før 1ste symptom på slag

	Antall	Prosent
Nei	9	75,0
Ja	3	25,0
Total	12	100,0

Intravasal kateterinnleggelse før 1ste symptom på slag

NAK før/ved 1ste symptom på slag

	Antall	Prosent
Nei	8	66,7
Ja	4	33,3
Total	12	100,0

NVK før/ved 1ste symptom på slag

	Antall	Prosent
Nei	9	75,0
Ja	3	25,0
Total	12	100,0

Operativ intervensjon

	Antall	Prosent
Ingen	4	33,3
Vakum	2	16,7
Tang	2	16,7
Sectio	3	25,0
Vakuum, tang og sectio	1	8,3
Total	12	100,0

Parenkymbldning

Debutsymptom

	Antall	Prosent
Kramper	5	31,3
Irritabilitet	5	31,3
Alvorlig hypotoni	2	12,5
Irritabilitet og opistotonus	1	6,3
Spent fontanelle	1	6,3
Kramper og nystagmus	1	6,3
Kramper, nystagmus og irritabilitet	1	6,3
Total	16	100,0

Sykdommer i koagulasjonssystemet

2 av totalt 16 barn med parenkymbldning ble utredet for sykdommer i koagulasjonssystemet. Begge disse hadde tendens til trombofili. Kun den ene av disse ble utredet i retning av blødersykdom. Man undersøkte da kun for lupus antikoagulant (ikke hemofili A/B eller von Willebrand).

Sepsis før 1ste symptom på slag

	Antall	Prosent
Nei	15	93,8
Ja	1	6,3
Total	16	100,0

Operativ intervensjon

	Antall	Prosent
Ingen	8	50,0
Vakuum	2	12,5
Tang	2	12,5
Sectio	4	25,0
Total	16	100,0

Presentasjonsleie

	Antall	Prosent
Occiput anterior	14	87,5
Occiput posterior	1	6,3
Seteleie	1	6,3
Total	16	100,0

Sub-/epiduralblødning

Debutsymptom

	Antall	Prosent
Irritabilitet	5	62,5
Kramper	2	25,0
Alvorlig hypotoni	1	12,5
Total	8	100,0

Operativ intervensjon

	Antall	Prosent
Ingen	2	25,0
Vakuum	4	50,0
Sectio	2	25,0
Total	8	100,0

Presentasjonsleie

	Antall	Prosent
Occiput anterior	6	75,0
Seteleie	2	25,0
Total	8	100,0

Diskusjon

Resultatene sett i lys av internasjonale data

Hovedproblemstillingen er årsaker til utviklingen av hjerneslag i nyfødtp perioden. Resultatene fra denne studien gir ikke nye statistisk signifikante svar på dette. Det er likevel interessant å se at tendensene på visse punkter stemmer overens med internasjonale data.

Alle 4 barn med infarkt som ble undersøkt for protrombotiske risikofaktorer hadde tendens til trombofili. Studier som har undersøkt denne sykdommen trekker fram protrombotiske risikofaktorer som en av de viktigste kjente predisponerende faktorer.

Det er en statistisk signifikant overhyppighet av operative forløsningsmetoder i forhold til tall fra fødselsregisteret. Dette gjelder både vakuump, tang og keisersnitt og går igjen i internasjonale studier på alle typer hjerneslag hos nyfødte. Det er fortsatt uavklart hvorvidt dette utgjør en reell risikofaktor eller om det fungerer som en markør for en komplisert perinatalperiode der andre forhold har større betydning. Når det gjelder sub- og epiduralblødninger er det ansett for å være en reell risikofaktor, og studien viser at 4 av 8 barn med denne diagnosen ble forløst med vakuump. Totalt 10 av 40 barn ble forløst/forsøkt forløst med vakuump, og andelen med sub-/epiduralblødning utgjør således 40 %. Det er foreløpig uavklart om traumatisk forløsning har noe å si for utvikling av hjerneparenkymbldning. 8 av 16 (50 %) med denne diagnosen ble forløst operativt.

En etablert risikofaktor for utvikling av trombotisk hjerneinfarkt i nyfødtp perioden er prosedyrer som involverer intravasale kateter. Hos 1 av 12 barn med denne diagnosen ble hjertekateterisering anerkjent som direkte årsak til hjerneslaget. Hos ytterligere 1 var ble denne prosedyren gjort 1 uke før symptomer på slag. Videre ser vi at 4 av de 12 (33 %) fikk lagt inn navlearteriekateter før første symptom på slag. 3 av 12 (25 %) fikk navlevenekateter. Dette gir seg utslag i høye prosenter, men gruppen er for liten til å trekke signifikante konklusjoner. Et problem er selvsagt at slike intensivmedisinske prosedyrer også kan være konfunderende variabler i likhet med operative forløsningsmetoder.

I bakgrunnsdelen blir det diskutert hvorvidt neonatale infeksjoner og sepsis via hyperkoagulabilitet kan disponere for trombotisk hjerneslag. 3 av 12 barn (25 %) med infarkt utviklet sepsis før første symptom på slag.

Metodiske betraktninger

Ideelt sett burde en slik retrospektiv analyse vært analysert med en kontrollgruppe som en kasus-kontroll-studie. Det er flere årsaker til at det ikke ble gjort. Den viktigste er tid- og ressursmangel. Det ble søkt om støtte til en rekke organisasjoner og statlige instanser uten å få gjennomslag. Et annet problem var omfanget av variabler som ble registrert. En kontrollgruppe bør være mest mulig lik testgruppen med unntak av en eller få effektvariabler. Med mange variabler og sammensatte hypoteser ville det bli en svært tid- og ressurskrevende jobb å sette sammen kontrollgruppe. Lignende retrospektive studier har konsentrert seg om få effektvariabler (31-33;40;63)

De forskjellige diagnosene i vårt materiale gjør det vanskelig å trekke ensartede konklusjoner med hensyn til etiologi. Selv om hjerneinfarkt og hjerneblødning av og til kan ha sammenfallende klinisk bilde, viser studier at etiologien som oftest er forskjellig (15). Slik sett er det et problem at dataene gjøres opp samlet under den kliniske samlebetegnelsen "hjerneslag hos nyfødte". Bildet er likevel mer nyansert enn som så. Både hjerneparenkymbldning og subaraknoidalblødning kan i visse tilfeller oppstå i tilslutning til et primært infarkt (15). Et problem med analyser av de enkelte subgrupper er selvsagt den

lave insidensen i Norge. (jf. tabellen med oversikt over diagnoser, først i resultatdelen) Selv når dataene gjøres opp samlet blir størrelsen på materialet liten, slik at den statistiske tyngden mangler. Dette er et generelt problem med forskning på lavprevalente sykdommer i et lite land.

Det ideelle studiedesign for etiologisk forskning er kohortstudier. Med så sjeldne utfall - særlig hos terminbarn som vi har valgt å undersøke - ville dette bli en nærmest umulig oppgave. Et eksempel: ca 1 av 4000 terminfødte får iskemisk hjerneslag i nyfødtp perioden (6). Med ca 60 000 årlige fødsler i Norge (fødselsregisteret), vil kun ca 15 terminfødte i Norge få diagnostisert iskemisk hjerneslag i nyfødtp perioden.

I arbeidet med registreringen av data ble det klart at noen viktige effektvariabler ikke var dokumentert eller undersøkt. Dette gjaldt særlig undersøkelser for sykdommer i koagulasjonssystemet. Som nevnt fikk 12 barn i studien diagnosen trombotisk hjerneinfarkt. Studier som har undersøkt denne sykdommen trekker fram protrombotiske risikofaktorer som en av de viktigste kjente predisponerende faktorer. (15) Kun 4 av de 12 barna som fikk påvist hjerneinfarkt ble utredet for koagulasjonsfeil. Sammen med veileder har vi søkt støtte til flere organisasjoner og instanser, og da har utgifter til blodprøvetaking av disse barna vært sentralt. 12 tilfeller er et lite antall sammenlignet med internasjonale data, men ved en grundig koagulasjonsutredning på samtlige vil man få bedre grunnlag for senere forskning. En annen variabel man hadde forhåpninger om å få kartlagt var tiden det tar fra en obstetrisk intervensjon besluttet gjennomført til det øyeblikk det faktisk skjer. Dette var gjennomgående dårlig dokumentert i journalen. Dette kan selvsagt være fordi man nettopp har gode rutiner, og at det ikke eksisterer en nøling med å iverksette bestemte tiltak. Det kan også bero på at man i en presset beslutningsprosess ikke noterer seg eksakte tidspunkter.

Tanker for fremtiden

Hjerneslag i nyfødtp perioden som oppstår hos terminbarn er en sjelden tilstand, men med potensielt alvorlige konsekvenser og senfølger. En ikke ubetydelig andel av pasientene får alvorlige sekveler som spastisk cerebral parese samt psykiske/psikomotoriske utviklingsforstyrrelser - tilstander som er ressurskrevende for pårørende og samfunnet. Andre barn blir helt bra. Behandlingsanbefalingene er svært konservative; per i dag er det kun konsensus om å gi symptomatisk krampebehandling. Aktive intervensjonsmetoder ved hjerneinfarkt hos voksne omfatter trombolytisk behandling og antikoagulasjon, men slike metoder har ikke vært benyttet i behandlingen av nyfødte med hjerneinfarkt. Derimot foretas operativ evakuering av en del ekstracerebrale hematomer hos nyfødte som hos voksne, selv om behandlingsgevinsten i en del tilfeller er usikker. Forskning vil forhåpentligvis avdekke nye angrepspunkter for målrettet primær profylakse. Fremdeles er det langt på vei uavklart hvordan man ut fra kjennskap til fenomenets etiologi kan søke å forhindre hjerneslag.

Vår studie antyder visse mangler i dokumentasjon og utredning av forhold som kan være viktig i å bringe forskningen videre. Dette gjelder særlig i utredningen av hjerneslag etter at radiologisk diagnose er satt. Vi mener å ha grunnlag for å anbefale en grundigere og standardisert koagulasjonsutredning hos alle terminbarn som får påvist hjerneslag i nyfødtp perioden.

Videre håper vi med denne studien å gi en pekepinn på hvilke effektvariabler som er viktige å registrere i senere studier. Dette vil lette arbeidet med å sette opp kontrollgrupper og spisse problemstillinger ved senere forskning på norske terminfødte barn med hjerneslag.

Referanser

- (1) Miller V. Neonatal cerebral infarction. [Review] [63 refs]. *Seminars in Pediatric Neurology* 2000 Dec;7(4):278-88.
- (2) Mercuri E, Cowan F. Cerebral infarction in the newborn infant: review of the literature and personal experience. [Review] [31 refs]. *European Journal of Paediatric Neurology* 1999;3(6):255-63.
- (3) Mercuri E, Cowan F, Gupte G, Manning R, Laffan M, Rutherford M, et al. Prothrombotic disorders and abnormal neurodevelopmental outcome in infants with neonatal cerebral infarction. *Pediatrics* 2001 Jun;107(6):1400-4.
- (4) Aso K, Scher MS, Barmada MA. Cerebral infarcts and seizures in the neonate. *Journal of Child Neurology* 1990 Jul;5(3):224-8.
- (5) Volpe JJ. Hypoxic ischemic encephalopathy: clinical aspects. In: Volpe JJ, editor. *Neurology of the Newborn*. 4 ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 315-30.
- (6) Lynch JK, Nelson KB. Epidemiology of perinatal stroke. [Review] [130 refs]. *Current Opinion in Pediatrics* 2001 Dec;13(6):499-505.
- (7) Salonen RH, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Increased risks of circulatory diseases in late pregnancy and puerperium. *Epidemiology* 12(4):456-60, 2001 Jul.
- (8) Pathan M, Kittner SJ. Pregnancy and stroke. [Review] [33 refs]. *Current Neurology & Neuroscience Reports* 3(1):27-31, 2003 Jan.
- (9) Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 186(2):198-203, 2002 Feb.
- (10) Manco-Johnson MJ, Nuss R. Thrombophilia in the infant and child. [Review] [76 refs]. *Advances in Pediatrics* 48:363-84, 2001.
- (11) Barmada MA, Moossy J, Shuman RM. Cerebral infarcts with arterial occlusion in neonates. *Annals of Neurology* 6(6):495-502, 1979 Dec.
- (12) Golomb MR, Dick PT, MacGregor DL, Armstrong DC, DeVeber GA. Cranial ultrasonography has a low sensitivity for detecting arterial ischemic stroke in term neonates. *Journal of Child Neurology* 18(2):98-103, 2003 Feb.
- (13) Stillger A, Kumar RK. Neonatal cerebral infarction: USS or CT for imaging? *Indian Journal of Pediatrics* 1999 Jan;66(1):141-3.
- (14) Mader I, Schoning M, Klose U, Kuker W. Neonatal cerebral infarction diagnosed by diffusion-weighted MRI: pseudonormalization occurs early. *Stroke* 2002 Apr;33(4):1142-5.
- (15) Nelson KB, Lynch JK. Stroke in newborn infants. *The Lancet Neurology* 2004 Mar 1;3(3):150-8.
- (16) Sreenan C, Bhargava R, Robertson CM. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *Journal of Pediatrics* 2000 Sep;137(3):351-5.

- (17) Lynch JK, Hirtz DG, DeVeber G, Nelson KB. Report of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke workshop on perinatal and childhood stroke. *Pediatrics* 2002 Jan;109(1):116-23.
- (18) Cowan F, Rutherford M, Groenendaal F, Eken P, Mercuri E, Bydder GM, et al. Origin and timing of brain lesions in term infants with neonatal encephalopathy.[see comment]. *Lancet* 2003 Mar 1;361(9359):736-42.
- (19) Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Annals of Neurology* 44(4):665-75, 1998 Oct.
- (20) Golomb MR, MacGregor DL, Domi T, Armstrong DC, McCrindle BW, Mayank S, et al. Presumed pre- or perinatal arterial ischemic stroke: risk factors and outcomes. *Annals of Neurology* 50(2):163-8, 2001 Aug.
- (21) Guzzetta A, Mercuri E, Rapisardi G, Ferrari F, Roversi MF, Cowan F, et al. General movements detect early signs of hemiplegia in term infants with neonatal cerebral infarction. *Neuropediatrics* 34(2):61-6, 2003 Apr.
- (22) Suarez CR, Walenga J, Mangogna LC, Fareed J. Neonatal and maternal fibrinolysis: activation at time of birth. *American Journal of Hematology* 1919;(4):365-72.
- (23) de Vries LS, Groenendaal F, Eken P, van H, I, Rademaker KJ, Meiners LC. Infarcts in the vascular distribution of the middle cerebral artery in preterm and fullterm infants. *Neuropediatrics* 28(2):88-96, 1997 Apr.
- (24) Silver RK, MacGregor SN, Pasternak JF, Neely SE. Fetal stroke associated with elevated maternal anticardiolipin antibodies. *Obstetrics & Gynecology* 80(3 Pt 2):497-9, 1992 Sep.
- (25) Akanli LF, Trasi SS, Thurasamy K, Bergtraum MP, Thantu A, Fischer RF, et al. Neonatal middle cerebral artery infarction: association with elevated maternal anticardiolipin antibodies. *American Journal of Perinatology* 15(6):399-402, 1998 Jun.
- (26) Dominguez R, guirre Vila-Coro A, Slopis JM, Bohan TP. Brain and ocular abnormalities in infants with in utero exposure to cocaine and other street drugs.[see comment]. *American Journal of Diseases of Children* 145(6):688-95, 1991 Jun.
- (27) Heier LA, Carpanzano CR, Mast J, Brill PW, Winchester P, Deck MD. Maternal cocaine abuse: the spectrum of radiologic abnormalities in the neonatal CNS.[see comment]. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology* 12(5):951-6, 1991 Sep;-Oct.
- (28) Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. [Review] [144 refs]. *Clinics in Perinatology* 2002 Dec;29(4):693-724.
- (29) Kraus FT. Cerebral palsy and thrombi in placental vessels of the fetus: insights from litigation. *Human Pathology* 28(2):246-8, 1997 Feb.
- (30) Estan J, Hope P. Unilateral neonatal cerebral infarction in full term infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal & Neonatal Edition* 76(2):F88-93, 1997 Mar.
- (31) Gunther G, Junker R, Strater R, Schobess R, Kurnik K, Heller C, et al. Symptomatic ischemic stroke in full-term neonates : role of acquired and genetic prothrombotic risk factors.[erratum appears in *Stroke* 2001 Jan;32(1):279]. *Stroke* 2000 Oct;31(10):2437-41.

- (32) Broxterman KJ, Mathew P, Chicoine L. Left brachial artery thrombus, left axillary vein thrombus, and stroke in a neonate with factor V Leiden mutation. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 2000 Sep;22(5):472-5.
- (33) Carrilho I, Costa E, Barreirinho MS, Santos M, Barbot C, Barbot J. Prothrombotic study in full term neonates with arterial stroke. *Haematologica* 2001 Aug;86(8):E16.
- (34) Kenet G, Sadetzki S, Murad H, Martinowitz U, Rosenberg N, Gitel S, et al. Factor V Leiden and antiphospholipid antibodies are significant risk factors for ischemic stroke in children. *Stroke* 2000 Jun;31(6):1283-8.
- (35) Lynch JK, Nelson KB, Curry CJ, Grether JK. Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation. *Journal of Child Neurology* 2001 Oct;16(10):735-44.
- (36) Nowak-Gottl U, Junker R, Hartmeier M, Koch HG, Munchow N, Assmann G, et al. Increased lipoprotein(a) is an important risk factor for venous thromboembolism in childhood. *Circulation* 1999 Aug 17;100(7):743-8.
- (37) Nowak-Gottl U, Strater R, Heinecke A, Junker R, Koch HG, Schuierer G, et al. Lipoprotein (a) and genetic polymorphisms of clotting factor V, prothrombin, and methylenetetrahydrofolate reductase are risk factors of spontaneous ischemic stroke in childhood. *Blood* 94(11):3678-82, 1999 Dec 1.
- (38) Lynch JK, Nelson KB, Curry CJ, Grether JK. Cerebrovascular disorders in children with the factor V Leiden mutation. *Journal of Child Neurology* 2001 Oct;16(10):735-44.
- (39) Fox AM. Timing and etiology of neonatal cerebral infarction.[comment]. *Pediatrics* 2000 Sep;106(3):614-6.
- (40) Akman I, Ozek E, Yilmaz Y, Bilgen H. Cerebral infarcts in full term neonates. *Turkish Journal of Pediatrics* 2003 Apr;45(2):141-7.
- (41) Hill A, Volpe JJ. Neurological and Neuromuscular Disorders. In: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG, editors. *Neonatology: pathophysiology and management of the newborn*. 5 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 1231-52.
- (42) Nowak-Gottl U, Dubbers A, Kececioglu D, Koch HG, Kotthoff S, Runde J, et al. Factor V Leiden, protein C, and lipoprotein (a) in catheter-related thrombosis in childhood: a prospective study. *Journal of Pediatrics* 131(4):608-12, 1997 Oct.
- (43) Hunter JV. Magnetic resonance imaging in pediatric stroke. [Review] [39 refs]. *Topics in Magnetic Resonance Imaging* 2002 Feb;13(1):23-38.
- (44) Lanthier S, Carmant L, David M, Larbrisseau A, de VG. Stroke in children: the coexistence of multiple risk factors predicts poor outcome. *Neurology* 54(2):371-8, 2000 Jan 25.
- (45) Minino AM, Arias E, Kochanek KD, Murphy SL, Smith BL. Deaths: final data for 2000. *National Vital Statistics Reports* 50(15):1-119, 2002 Sep 16.
- (46) Fullerton HJ, Chetkovich DM, Wu YW, Smith WS, Johnston SC. Deaths from stroke in US children, 1979 to 1998.[see comment]. *Neurology* 59(1):34-9, 2002 Jul 9.
- (47) Mercuri E. Early diagnostic and prognostic indicators in full term infants with neonatal cerebral infarction: an integrated clinical, neuroradiological and EEG approach. [Review] [35 refs]. *Minerva Pediatrica* 2001 Aug;53(4):305-11.

- (48) Berit Grøholt, Hilchen Sommerschild, Ida Garløv. Lærebok i barnepsykiatri. 3 ed. 2005.
- (49) Trauner DA, Nass R, Ballantyne A. Behavioural profiles of children and adolescents after pre- or perinatal unilateral brain damage. *Brain* 2001 May;124(Pt:5):5-1002.
- (50) Levene MI. Intracranial haemorrhage at term. In: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of Neonatology*. 3 ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999.
- (51) Heibel M, Heber R, Bechinger D, Kornhuber HH. Early diagnosis of perinatal cerebral lesions in apparently normal full-term newborns by ultrasound of the brain. *Neuroradiology* 35(2):85-91, 1993.
- (52) Govaert P, Bridger J, Wigglesworth J. Nature of the brain lesion in fetal allo-immune thrombocytopenia. *Developmental Medicine & Child Neurology* 37(6):485-95, 1995 Jun.
- (53) Govaert P, Vanhaesebrouck P, De Praeter C. Traumatic neonatal intracranial bleeding and stroke.[see comment]. *Archives of Disease in Childhood* 1992 Jul;67(7:Spec No):Spec-5.
- (54) Castillo M, Fordham LA. MR of neurologically symptomatic newborns after vacuum extraction delivery. *Ajnr: American Journal of Neuroradiology* 16(4 Suppl):816-8, 1995 Apr.
- (55) Avrahami E, Frishman E, Minz M. CT demonstration of intracranial haemorrhage in term newborn following vacuum extractor delivery. *Neuroradiology* 35(2):107-8, 1993.
- (56) Govaert P, Calliauw L, Vanhaesebrouck P, Martens F, Barrilari A. On the management of neonatal tentorial damage. Eight case reports and a review of the literature. [Review] [32 refs]. *Acta Neurochirurgica* 1990;106(1-2):52-64.
- (57) Wigglesworth JS, Husemeyer RP. Intracranial birth trauma in vaginal breech delivery: the continued importance of injury to the occipital bone. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 84(9):684-91, 1977 Sep.
- (58) Govaert P, Achten E, Vanhaesebrouck P, De PC, Van DJ. Deep cerebral venous thrombosis in thalamo-ventricular hemorrhage of the term newborn. [Review] [23 refs]. *Pediatric Radiology* 22(2):123-7, 1992.
- (59) Roland EH, Flodmark O, Hill A. Thalamic hemorrhage with intraventricular hemorrhage in the full-term newborn.[see comment]. *Pediatrics* 85(5):737-42, 1990 May.
- (60) Neonatal Stroke. 00 Nov 1; 2000.
- (61) Fødselsrelaterte skader i nyfødtp perioden. 01 Sep 26; 2001.
- (62) Scher MS, Wiznitzer M, Bangert BA. Cerebral infarctions in the fetus and neonate: maternal-placental-fetal considerations. [Review] [144 refs]. *Clinics in Perinatology* 2002 Dec;29(4):693-724.
- (63) Bonduel M, Sciuccati G, Hepner M, Torres AF, Pieroni G, Frontroth JP. Prethrombotic Disorders in Children With Arterial Ischemic Stroke and Sinovenous Thrombosis. *Arch Neurol* 1999 Aug 1;56(8):967-71.